

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000767

International filing date: 21 January 2005 (21.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-013642  
Filing date: 21 January 2004 (21.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月 2 1 日  
Date of Application:

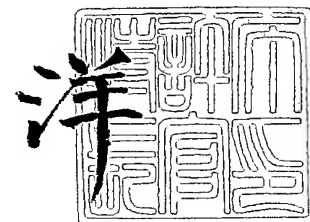
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 1 3 6 4 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 1 3 6 4 2 ]

出 願 人            明治製菓株式会社  
Applicant(s):        財団法人微生物化学研究会

2 0 0 5 年   3 月   3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 14545201  
【提出日】 平成16年 1月21日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07H 3/00  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 化学研究  
所内  
【氏名】 箕 輪 宣 人  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 化学研究  
所内  
【氏名】 臼 井 孝 之  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 化学研究  
所内  
【氏名】 秋 山 佳 央  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 化学研究  
所内  
【氏名】 平 岩 由起子  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 化学研究  
所内  
【氏名】 米 田 利 夫  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 微生物資源研  
究所内  
【氏名】 長谷川 俊 文  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 感染症研  
究所内  
【氏名】 前 橋 一 紀  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 感染症研  
究所内  
【氏名】 井 田 孝 志  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 感染症研  
究所内  
【氏名】 勝 俣 和 子  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡 7 6 0 明治製菓株式会社 感染症研  
究所内  
【氏名】 大 塚 圭 子  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都渋谷区代々木 5 - 2 0 - 8  
【氏名】 池 田 大 四 郎

## 【特許出願人】

【識別番号】 000006091  
【住所又は居所】 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号  
【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

## 【特許出願人】

【識別番号】 000173913  
【住所又は居所】 東京都品川区上大崎三丁目 1 4 番 2 3 号  
【氏名又は名称】 財団法人 微生物化学研究会

## 【代理人】

【識別番号】 100075812  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 吉 武 賢 次

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100091487  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 中 村 行 孝

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094640  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 紺 野 昭 男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100107342  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 横 田 修 孝

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 087654  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

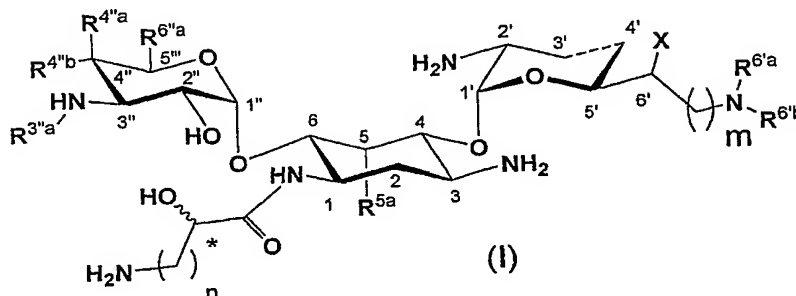


## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物:

## 【化 1】



〔式中、

$R^{4''a}$  および  $R^{4''b}$  は、同一または異なって水素原子または水酸基を表し、

$R^{5a}$  は、ハロゲン原子、

水酸基、

アミノ基、

アジド基、

$C_{1-6}$  アルカノイルオキシ基、

$C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基、

$C_{1-6}$  アルカノイルアミノ基、

アリールカルボニルアミノ基、

ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、または

$C_{1-6}$  アルキルアミノ基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい) を表し、

$R^{6''a}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよい)

$R^{6'a}$  および  $R^{6'b}$  は、同一または異なって、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、

$R^{3''a}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、

点線は単結合または二重結合を表し、

$m$  は 0 ~ 2 の整数を表し、

$X$  は水素原子または水酸基を表し、

$n$  は 1 ~ 3 の整数を表し、

\* は R または S 配置を表し、ここで、 $R^{4''a}$  が水素原子であり、 $R^{4''b}$  が水酸基であり、点線が単結合の場合は、 $R^{5a}$  がフッ素原子以外の前述の基を表し、 $R^{3''a}$  が水素原子であり、 $R^{4''a}$  が水素原子であり、 $R^{4''b}$  が水酸基であり、 $R^{6''a}$  がヒドロキシメチル基であり、 $R^{6'a}$  および  $R^{6'b}$  がともに水素原子であり、 $X$  が水素原子であり、かつ、点線が単結合である場合は、 $R^{5a}$  が水酸基、アミノ基、アジド基以外の前述の基を表す〕。

## 【請求項 2】

$R^{5a}$  が、 $C_{1-3}$  アルカノイルオキシ基、 $C_{1-3}$  アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-3}$  アルカノイルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基、ジ- $C_{1-3}$  アルキルアミノ基、または  $C_{1-3}$  アルキルアミノ基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい) である、請求項 1 記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3】

$R^{6''a}$  が、 $C_{1-3}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン

原子またはアミノ基で置換されていてもよい)である、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

$R^{6' a}$ および $R^{6' b}$ が、同一または異なって、水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基である、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

$R^{3'' a}$ が $C_{1-3}$ アルキル基である、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

$R^{5a}$ が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アジド基、 $C_{1-3}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-3}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-3}$ アルカノイルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基、ジ- $C_{1-3}$ アルキルアミノ基、または $C_{1-3}$ アルキルアミノ基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)であり、

$R^{6'' a}$ が、 $C_{1-3}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよい)であり、

$R^{6' a}$ および $R^{6' b}$ が、同一または異なって、水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基であり、

$R^{3'' a}$ が水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基である、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

$R^{4'' a}$ が水素原子または水酸基であり、

$R^{4'' b}$ が水素原子であり、

$R^{6'' a}$ がヒドロキシメチル基であり、

$R^{6' a}$ および $R^{6' b}$ のいずれか一方が水素原子であり、

点線が単結合であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水素原子であり、

$n$ が1~3の整数である、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

$R^{5a}$ が塩素原子、水酸基、アミノ基、アジド基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、または $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)であり、

$R^{6'' a}$ がヒドロキシメチル基であり、

$R^{6' a}$ および $R^{6' b}$ のいずれか一方が水素原子であり、

点線が単結合であり、

$m$ が0であり、

$X$ が水素原子であり、

$n$ が2である請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項9】

$R^{6'' a}$ が、ヒドロキシメチル基またはフルオロメチル基であり、

$R^{6' a}$ および $R^{6' b}$ がともに水素原子であり、

$R^{3'' a}$ が水素原子であり、

点線が二重結合であり、

$m$ は0であり、

$X$ が水素原子であり、

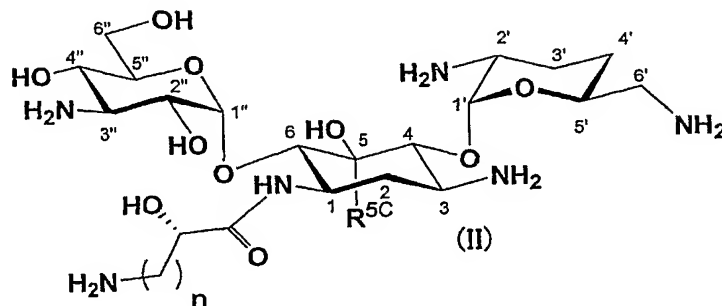
$n$ が1若しくは2である請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されう

る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

一般式 (I I) で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物:

【化 2】



〔式中、

$R^{5C}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

$C_{2-6}$  アルケニル基、または

アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基 (このアミノ基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子はアミノ基、水酸基、またはヘテロアリール基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) を表し、

$n$  は 1 ~ 3 の整数を表す〕。

【請求項 11】

$R^{5C}$  が、 $C_{1-3}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{2-4}$  アルケニル基、またはアミノ  $C_{1-3}$  アルキル基 (このアミノ基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子はアミノ基、水酸基、ヘテロアリール基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) である、請求項 10 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

$R^{5C}$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-3}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{2-6}$  アルケニル基、またはアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基 (このアミノ基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-3}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子はアミノ基、水酸基、ピロリル基またはピリジル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) である、請求項 10 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

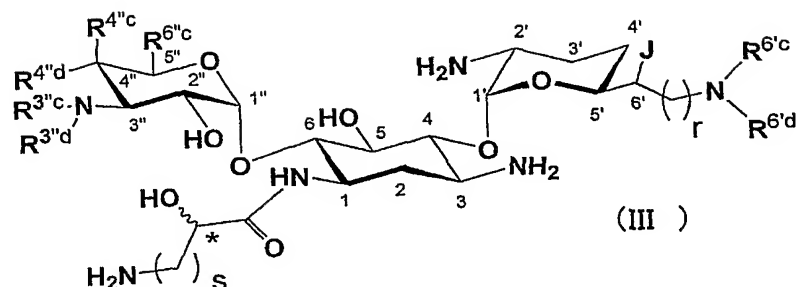
【請求項 13】

$R^{5C}$  が、 $C_{1-3}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-3}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{2-4}$  アルケニル基、またはアミノ  $C_{1-3}$  アルキル基 (このアミノ基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-3}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子はアミノ基、水酸基、ピロリル基またはピリジル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) である、請求項 10 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

一般式 (I I I) で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物:

【化3】



[式中、

$R^{4''}$  は水素原子または水酸基を表し、

$R^{4''d}$ は水素原子または水酸基を表し（ただし、 $R^{4''c}$ が水酸基の場合は $R^{4''d}$ は水素原子を表す）、

$R^{6''}$  は、 $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、アミノ基またはアジド基により置換されていてもよい）、または下記の基：

【化4】



(ここで、 $R^{6''d}$ および $R^{6''e}$ は同一若しくは異なって、水素原子またはアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、あるいは $R^{6''d}$ と $R^{6''e}$ とは一緒になってヘテロ原子を1-4個含む6員環基を形成してもよく、Yは水素原子または水酸基を表し、pは0または1の整数を表す)を表し、

$R^{3''c}$  および  $R^{3''d}$  は、同一または異なって、水素原子、

C<sub>1-10</sub>アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、アリール基（水酸基またはアミノ基で置換されていてもよい）、ホルムイミドイル基、またはアミジノ基を表し、

$R^{6'}$ ,  $c$  および  $R^{6'}$ ,  $d$  は、同一または異なって、水素原子、

アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル基、

ホルムイミドイル基、

アミジノ基、または

ベンジル基（水酸基で置換されていてもよい）を表し、

$r$ は  $0-2$  の整数を表し、

Iは水素原子または水酸基を表し、

$s$  は 1-3 の整数を表し、

\*はRまたはS配置を表すが、ただし、 $R^{4''c}$ 、 $R^{3''c}$ 、 $R^{3''d}$ 、 $R^{6''c}$ 、および $R^{6''d}$ がともに水素原子を表し、 $R^{4''d}$ が水酸基を表し、 $R^{6''c}$ がヒドロキシメチル基を表し、rが0を表し、Xが水素原子を表し、sが2である化合物を除く]。

【請求項 15】

$R^{6''}$  が、 $C_{1-3}$ アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、アミノ基またはアジド基により置換されていてもよい）、または下記の基：

## 【化5】



(ここで、 $R^{6''d}$  および  $R^{6''e}$  は、同一または異なって、水素原子またはアミノ  $C_{1-3}$  アルキル基を表し、あるいは  $R^{6''d}$  と  $R^{6''e}$  とは一緒になってヘテロ原子を 1-4 個含む 6 員環基を形成してもよく、Y は水素原子または水酸基を表し、p は 0 または 1 の整数を表す) であり、

$R^{3''c}$  および  $R^{3''d}$  は、同一または異なって、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基 (水酸基またはアミノ基で置換されていてもよい)、ナフチル基 (水酸基またはアミノ基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

ホルムイミドイル基、または

アミジノ基であり、

$R^{6'c}$ 、 $R^{6'd}$  は同一または異なって、

水素原子、

アミノ  $C_{1-3}$  アルキル基、

ホルムイミドイル基、

アミジノ基、または

ベンジル基 (水酸基で置換されていてもよい)

であるものである、請求項 14 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 16】

$R^{4''c}$  が水素原子であり、 $R^{4''d}$  が水酸基であり、 $R^{6'c}$  および  $R^{6'd}$  がともに水素原子であり、 $R^{3''c}$  および  $R^{3''d}$  がともに水素原子であり、r が 0 であり、J が水素原子であり、s が 2 である、請求項 14 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 17】

$R^{4''c}$  が水素原子であり、 $R^{4''d}$  が水酸基であり、 $R^{6'c}$  および  $R^{6'd}$  がともに水素原子であり、 $R^{6''c}$  がヒドロキシメチル基であり、 $R^{3''c}$  および  $R^{3''d}$  のいずれか一方が水素原子であり、r が 0 であり、J が水素原子であり、s が 2 である、請求項 14 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 18】

$R^{4''c}$  が水素原子であり、 $R^{4''d}$  が水酸基であり、 $R^{6''c}$  がヒドロキシメチル基であり、 $R^{3''c}$  および  $R^{3''d}$  がともに水素原子であり、s が 2 である、請求項 14 に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 19】

5, 4''-ジエピアルベカシン、

5-デオキシ-4''-エピ-5-エピフルオロアルベカシン、

5-デオキシ-4''-エピ-5-エピクロロアルベカシン、

5-デオキシ-4''-エピ-5-エピアミノアルベカシン、

4''-デオキシ-5-エピアルベカシン、

1-N-[(S)-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル)]-5, 4''-ジエピジベカシン、

5, 4''-ジエピ-3''-N-メチルアルベカシン、

5, 4''-ジエピ-6'-N-メチルアルベカシン、

5-エピアルベカシン、  
 5-デオキシ-5-エピクロロアルベカシン、  
 5-デオキシ-5-エピアミノアルベカシン、  
 5-デオキシ-5-エピ(2-アミノエチル)アミノアルベカシン、  
 5-エピ-3"-N-メチルアルベカシン、  
 6"-アミノメチル-5-エピアルベカシン  
 3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアルベカシン、  
 5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピフルオロアルベカシン、  
 5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアミノアルベカシン、  
 1-N-[(S)-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル)]-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピジベカシン、  
 3', 4'-ジデヒドロ-5, 4"-ジエピアルベカシン、  
 5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4"-エピ-5-エピフルオロアルベカシン  
 、  
 5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4"-エピ-5-エピアミノアルベカシン、  
 4"-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアルベカシン、  
 6"-アミノメチルアルベカシン

## 【請求項 20】

請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

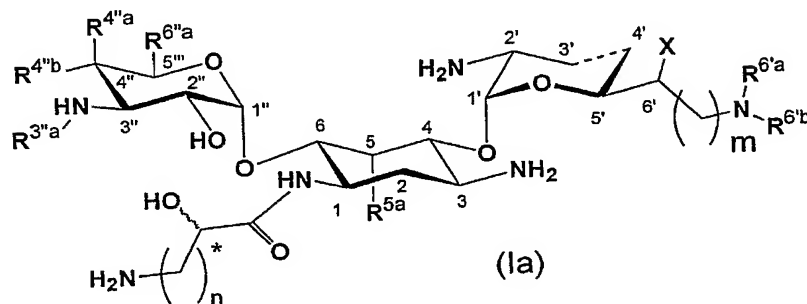
## 【請求項 21】

請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる、抗菌剤。

## 【請求項 22】

一般式 (I a) :

【化 6】



〔式中、

$R^{4''a}$  および  $R^{4''b}$  は、同一または異なって、水素原子または水酸基を表し、

$R^{5a}$  は、ハロゲン原子、

水酸基、

アミノ基、

アジド基、

C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ基、

C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基、

C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基、

アリールカルボニルアミノ基、

ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、または

C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい) を表し、

$R^{6''a}$  は、C<sub>1-6</sub>アルキル基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン

原子またはアミノ基で置換されていてもよい)を表し、

$R^{6' a}$ および $R^{6' b}$ は、同一または異なって、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を表し、

$R^{3'' a}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を表し、

点線は、単結合または二重結合を表し、

$m$ は0~2の整数を表し、

$X$ は水素原子または水酸基を表し、

$n$ は1~3の整数を表し、

\*は $R$ または $S$ 配置を表し、ここで、 $R^{4'' a}$ が水素原子であり、 $R^{4'' b}$ が水酸基であり、点線が単結合の場合は、 $R^{5 a}$ がフッ素原子以外の前述の基を表す]

で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる、抗MRSA剤。

【請求項23】

請求項10乃至13に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる、抗MRSA剤。

【請求項24】

請求項14乃至18に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる、抗MRSA剤。

【請求項25】

医薬組成物の製造のための、請求項1~19のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項26】

抗菌剤の製造のための、請求項1~19のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に有効な新規アミノグリコシド系抗生物質

## 【発明の背景】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、临床上における重篤な感染症の起因菌、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に有効な新規アミノグリコシド系抗生物質に関する。

## 【0002】

## 背景技術

近年、MRSAは、院内感染により急速に伝播し、临床上において重篤な感染症の起因菌として問題になっており、その治療剤の検討がなされている。

## 【0003】

例えば、J.Antibiotics、24巻、1971年、485頁 (非特許文献1) には、アミノグリコシド抗生物質カナマイシンについて種々の誘導体が合成され、それらのカナマイシン誘導体の中から3', 4'-デオキシカナマイシンB (ジベカシン) が見い出されたことが開示されており、ジベカシンは1975年以来耐性菌に有効な化学療法剤として広く使用されている。

## 【0004】

また、J.Antibiotics、26巻、1973年、412頁 (非特許文献2) には、ジベカシンの1位のアミノ基が、アミノヒドロキシブチリル酸 (HABA) でアシル化された (S)-1-N-(4-アミノ-2-ヒドロキシブチロイル) ジベカシン (アルベカシン) が開示されており、アルベカシンは1990年末よりMRSA感染症の特効薬として使用されている。

## 【0005】

また、日本化学療法学会雑誌、50巻、2002年、494頁 (非特許文献3) には、アルベカシンはMRSA感染症治療薬として使用され始めてから10年以上が経過するが、アルベカシンに対して軽度耐性のMRSAは認められているものの、依然として高度耐性菌は临床上にほとんど出現していないことが開示されている。

## 【0006】

また、特許第3215759号公報 (特許文献1) には、アルベカシンの5位置換誘導体として、5-置換-2'-デオキシ-2'-アミノ誘導体が、耐性菌に有効な化合物として開示されている。

## 【0007】

また、米国特許第4000261号公報 (特許文献2) および米国特許第4000262号公報 (特許文献3) には、アミノグリコシド系抗生物質の5位水酸基の立体配置を反転させた、5-エピ誘導体が開示されている。しかしながら、これらの公報には、5-エピ誘導体の抗MRSA活性については、示唆も開示もされていない。

## 【0008】

また、特公昭63-10719号公報 (特許文献4) には、種々の耐性菌に有効な抗菌剤活性を有する1-N-(L-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)-3', 4'-ジデオキシカナマイシンBの製造方法が開示されている。

## 【0009】

また、The Journal of Antibiotics(1981), 34(12), 1635-40 (非特許文献4) には、5-デオキシアルベカシンの化学的修飾方法が開示されており、さらに、5-デオキシアアルベカシン等が開示されている。

## 【0010】

また、Carbohydrate Research276(1995), 75-89 (非特許文献5) には、5-デオキシ-5-エピフルオロアルベカシン等の製造方法および抗菌活性が開示されている。

## 【0011】



また、The Journal of Antibiotics(1998), 51(8), 735-42 (非特許文献6) には、3'-N-アセチルアルベカシン等の製造方法および抗菌活性が開示されている。

【0012】

また、The Journal of Antibiotics(1975), 28(4), 340-343 (非特許文献7) には、3', 4'-ジデオキシ-6'-N-メチル-カナマイシンBの1-アシル化誘導体の製造方法およびその抗菌活性が開示されている。

【0013】

【特許文献1】特許第3215759号公報

【特許文献2】米国特許第4000261号公報

【特許文献3】米国特許第4000262号公報

【特許文献4】特公昭63-10719号公報

【非特許文献1】J.Antibiotics、24巻、1971年、485頁

【非特許文献2】J.Antibiotics、26巻、1973年、412頁

【非特許文献3】日本化学療法学会雑誌、50巻、2002年、494頁

【非特許文献4】The Journal of Antibiotics(1981), 34(12), 1635-40

【非特許文献5】Carbohydrate Research276(1995), 75-89

【非特許文献6】The Journal of Antibiotics(1998), 51(8), 735-42

【非特許文献7】The Journal of Antibiotics(1975), 28(4), 340-343

【発明の概要】

【0014】

本発明者らは、今般、アミノグリコシド抗生物質、特にアルベカシン誘導体において、アルベカシンの5位の立体配置を反転し、種々の置換基を導入した構造を特徴とする化合物群を見出し、さらに、この化合物群が感染症の起因菌、特にMRSAに対して顕著な抗菌活性を有することを見出した。さらに本発明者らは、アルベカシンの5位に二つの置換基を導入した構造を特徴とする化合物群を見出し、さらに、この化合物群が感染症の起因菌、特にMRSAに対して顕著な抗菌活性を有することを見出した。さらに本発明者らは、アルベカシンの6'位、3''位、4''位、6''位について誘導化した化合物群を見出し、さらに、この化合物群が感染症の起因菌、特にMRSAに対して顕著な抗菌活性を有することを見出した。本発明は、これらの知見に基づくものである。

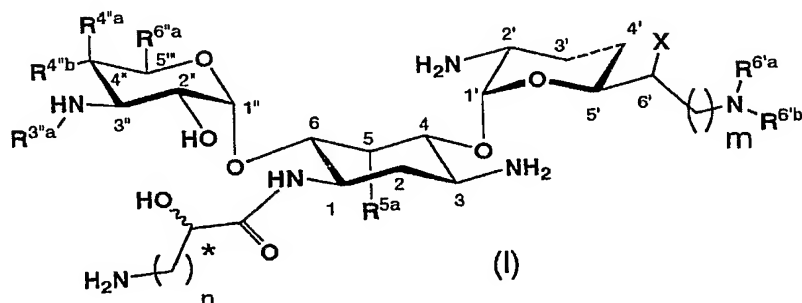
【0015】

したがって、本発明は、重篤な感染症の起因菌、とりわけ、MRSAに対して顕著な抗菌活性を有する新規アミノグリコシド系抗生物質の提供をその目的としている。

【0016】

そして、本発明の第一の態様による化合物は、一般式(I)で表される化合物、またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

【化1】



〔式中、

R<sup>4''a</sup>およびR<sup>4''b</sup>は、同一または異なって、水素原子または水酸基を表し、

R<sup>5a</sup>は、ハロゲン原子、

水酸基、

アミノ基、  
 アジド基、  
 C<sub>1-6</sub> アルカノイルオキシ基、  
 C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルオキシ基、  
 C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノ基、  
 アリールカルボニルアミノ基、  
 ジー C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、または  
 C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基（このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、  
 ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、  
 R<sup>6''a</sup> は C<sub>1-6</sub> アルキル基（このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原  
 子またはアミノ基で置換されていてもよい）を表し、  
 R<sup>6'a</sup> および R<sup>6'b</sup> は、同一または異なって、水素原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基を表し、  
 R<sup>3''a</sup> は水素原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基を表し、  
 点線は単結合または二重結合を表し、  
 m は 0 ~ 2 の整数を表し、  
 X は水素原子または水酸基を表し、  
 n は 1 ~ 3 の整数を表し、  
 \* は R または S 配置を表し、  
 ここで、R<sup>4''a</sup> が水素原子であり、R<sup>4''b</sup> が水酸基であり、点線が単結合の場合は、R<sup>5'a</sup>  
 がフッ素原子以外の前述の基を表し、R<sup>3''a</sup> が水素原子であり、R<sup>4''a</sup> が水素原子であり、R<sup>4''b</sup>  
 が水酸基であり、R<sup>6''a</sup> がヒドロキシメチル基であり、R<sup>6'a</sup> および R<sup>6'b</sup> がともに水素  
 原子であり、X が水素原子であり、かつ、点線が単結合である場合は、R<sup>5'a</sup> が水酸基、ア  
 ミノ基、アジド基以外の前述の基を表す  
 であるものである。

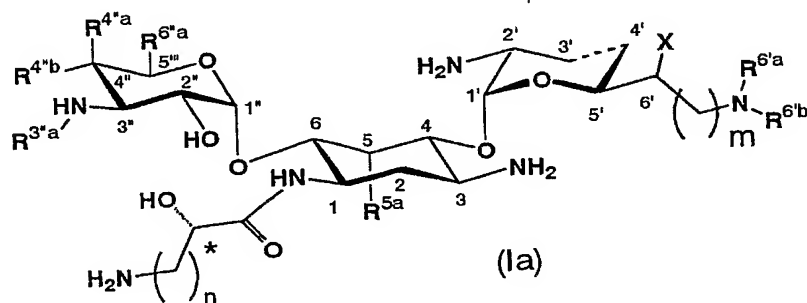
## 【0017】

さらに、本発明の第一の態様による抗菌剤は、本発明の第一の態様による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

## 【0018】

さらに、本発明の第一の態様による抗MRSA剤は、一般式 (I a) :

## 【化2】



[式中、

R<sup>4''a</sup> および R<sup>4''b</sup> は、同一または異なって、水素原子または水酸基を表し、

R<sup>5'a</sup> は、ハロゲン原子、

水酸基、

アミノ基、

アジド基、

C<sub>1-6</sub> アルカノイルオキシ基、

C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルオキシ基、

C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノ基、

アリールカルボニルアミノ基、

ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、または

$C_{1-6}$ アルキルアミノ基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、

$R^{6''a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよい）を表し、

$R^{6'a}$ および $R^{6'b}$ は、同一または異なって、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を表し、

$R^{3''a}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を表し、

点線は、単結合または二重結合を表し、

$m$ は0～2の整数を表し、

$X$ は水素原子または水酸基を表し、

$n$ は1～3の整数を表し、

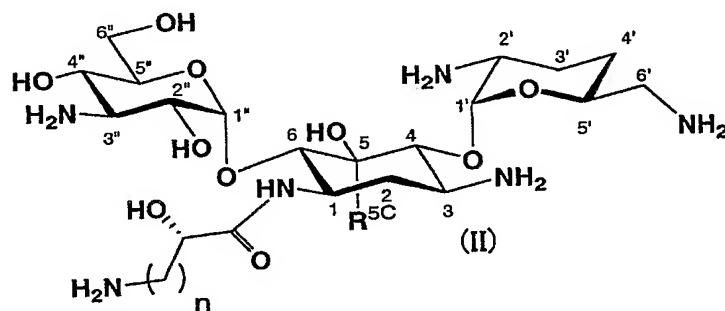
\*はRまたはS配置を表し、ここで、 $R^{4''a}$ が水素原子であり、 $R^{4''b}$ が水酸基であり、点線が単結合の場合は、 $R^{5a}$ がフッ素原子以外の前述の基を表す]

で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

#### 【0019】

また、本発明の第二の態様による化合物は、一般式（I I）で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

#### 【化3】



〔式中、

$R^{5C}$ は $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい）、

$C_{2-6}$ アルケニル基、または

アミノ $C_{1-6}$ アルキル基（このアミノ基の1以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子はアミノ基、水酸基、またはヘテロアリール基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい）を表し、

$n$ は1～3の整数を表す〕である。

#### 【0020】

さらに、本発明の第二の態様による抗菌剤は、本発明の第二の態様による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

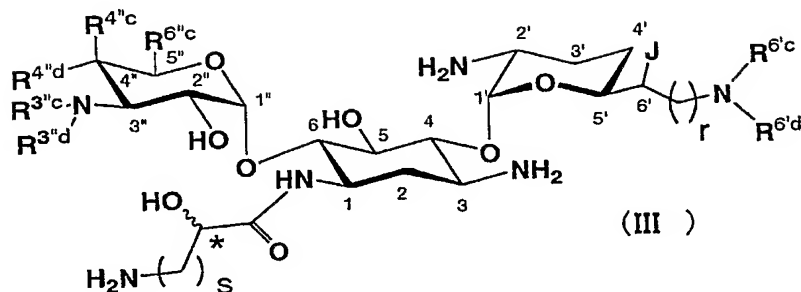
#### 【0021】

さらに、本発明の第二の態様による抗MRSA剤は、本発明の第二の態様による化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

#### 【0022】

また、本発明の第三の態様による化合物は、一般式（I I I）で表される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

## 【化4】



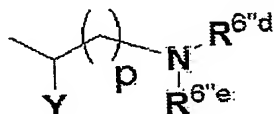
〔式中、

$R^{4''c}$  は水素原子または水酸基を表し、

$R^{4''d}$  は水素原子または水酸基を表し（ただし、 $R^{4''c}$  が水酸基の場合は  $R^{4''d}$  は水素原子を表す）、

$R^{6''c}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、アミノ基またはアジド基により置換されていてもよい）、または下記の基：

## 【化5】



（ここで、 $R^{6''d}$  および  $R^{6''e}$  は同一若しくは異なって、水素原子またはアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基を表し、あるいは  $R^{6''d}$  と  $R^{6''e}$  とは一緒になってヘテロ原子を1-4個含む6員環基を形成してもよく、Yは水素原子または水酸基を表し、pは0または1の整数を表す）を表し、

$R^{3''c}$  および  $R^{3''d}$  は、同一または異なって、水素原子、

$C_{1-10}$  アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、アリール基（水酸基またはアミノ基で置換されていてもよい）、

ホルムイミドイル基、または

アミジノ基を表し、

$R^{6''c}$  および  $R^{6''d}$  は、同一または異なって、

水素原子、

アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、

ホルムイミドイル基、

アミジノ基、または

ベンジル基（水酸基で置換されていてもよい）を表し、

rは0-2の整数を表し、

Jは水素原子または水酸基を表し、

sは1-3の整数を表し、

\*はRまたはS配置を表すが、ただし、 $R^{4''c}$ 、 $R^{3''c}$ 、 $R^{3''d}$ 、 $R^{6''c}$ 、および  $R^{6''d}$  がともに水素原子を表し、 $R^{4''d}$  が水酸基を表し、 $R^{6''c}$  がヒドロキシメチル基を表し、rが0を表し、Xが水素原子を表し、sが2である化合物を除く〕である。

## 【0023】

さらに、本発明の第三の態様による抗菌剤は、本発明の第三の態様による化合物またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

## 【0024】

さらに、本発明の第三の態様による抗MRSA剤は、本発明の第三の態様による化合物

、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。

#### 【0025】

本発明によれば、臨床上わずかではあるが認められているアルベカシン耐性菌に対しても優れた抗菌活性を有する、新規アミノグリコシド系抗生物質を提供することが可能となる。また、本発明による新規アミノグリコシド系抗生物質は、大腸菌および緑膿菌等の感染症の起因菌に対しても顕著な抗菌活性を有するものである。

#### 【発明の具体的説明】

#### 【0026】

本明細書において、特に断らない限り、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「または「アルケニル」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状のアルキル、アルコキシまたはアルケニルを意味する。また、特に断らない限り、「アリール」とは、フェニルまたはナフチルを意味し、「ヘテロアリール」という語は、特に断らない限り、1-3個の窒素、酸素若しくは硫黄原子を含む5-6員ヘテロアリール(5-6員環芳香族複素環基)を意味する。

#### 【0027】

#### 5-エピアルベカシン類縁体

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を挙げることができ、フッ素原子または塩素原子がより好ましい。

#### 【0028】

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表される $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基は、好ましくは、 $C_{1-3}$ アルカノイルオキシ基であり、その具体例としては、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ等を挙げることができ、より好ましくはアセチルオキシ基である。

#### 【0029】

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表される $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基は、好ましくは $C_{1-3}$ アルキルスルホニルオキシ基であり、その具体例としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基、イソプロピルスルホニルオキシ基、ブチルスルホニルオキシ基等を挙げることができ、より好ましくはメチルスルホニルオキシ基である。

#### 【0030】

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表される $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基は、好ましくは $C_{1-3}$ アルカノイルアミノ基であり、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ等を挙げることができ、より好ましくはアセチルアミノ基である。

#### 【0031】

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表されるアリールカルボニルアミノ基は、好ましくは $C_{6-10}$ アリールカルボニルアミノ基であり、その具体例としては、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基等の等を挙げることができ、より好ましくはフェニルカルボニルアミノ基である。

#### 【0032】

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表されるジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、好ましくはジ- $C_{1-3}$ アルキルアミノ基であり、その具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等を挙げることができ、より好ましくはジメチルアミノ基である。

#### 【0033】

本発明の第一の態様において、 $R^{5a}$ で表される $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、好ましくは $C_{1-3}$ アルキルアミノ基であり、その具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等を挙げることができ、より好ましくはメチルアミノ基である。

## 【0034】

さらに、 $R^{5a}$ で表される $C_{1-6}$ アルキルアミノ基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよく、置換されたアルキルアミノ基の具体例としては、ヒドロキシメチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、アリルアミノ基、アミノメチルアミノ基、(2-アミノエチル)アミノ基、(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)アミノ基等を挙げることができる。

## 【0035】

本発明の第一の態様において、 $R^{6''a}$ で表される $C_{1-6}$ アルキル基は、好ましくは $C_{1-3}$ アルキル基であり、その具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル等の直鎖若しくは分岐鎖 $C_{1-6}$ アルキル基を挙げることができ、より好ましくは、メチル基またはエチル基である。

## 【0036】

さらに、 $R^{6''a}$ で表される $C_{1-6}$ アルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよく、置換されたアルキル基の具体例としては、2-アミノ-1-ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、フルオロメチル基等を挙げることができる。

## 【0037】

本発明の第一の態様において、 $R^{6'a}$ 、 $R^{6'b}$ および $R^{3''a}$ で表される $C_{1-6}$ アルキル基は、好ましくは $C_{1-3}$ アルキル基である。

## 【0038】

本発明の好ましい態様によれば、好ましい式(I)で表される化合物として、

$R^{5a}$ が、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アジド基、 $C_{1-3}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-3}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-3}$ アルカノイルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基、ジ- $C_{1-3}$ アルキルアミノ基、または $C_{1-3}$ アルキルアミノ基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)であり、

$R^{6''a}$ が、 $C_{1-3}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよい)であり、

$R^{6'a}$ および $R^{6'b}$ が、同一または異なって、水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基であり、 $R^{3''a}$ が水素原子または $C_{1-3}$ アルキル基であるものが挙げられる。

## 【0039】

本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式(I)で表される化合物として、

$R^{4''a}$ が水素原子または水酸基であり、

$R^{4''b}$ が水素原子であり、

$R^{6''a}$ がヒドロキシメチル基であり、

$R^{6'a}$ および $R^{6'b}$ のいずれか一方が水素原子であり、

点線が単結合であり、

*m*が0であり、

*X*が水素原子であり、

*n*が1~3の整数であるものが挙げられる。

## 【0040】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式(I)で表される化合物として

$R^{5a}$  が塩素原子、水酸基、アミノ基、アジド基、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、または  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）であり、

$R^{6''a}$  がヒドロキシメチル基であり、

$R^{6'a}$  および  $R^{6'b}$  のいずれか一方が水素原子であり、

点線が単結合であり、

$m$  が 0 であり、

$X$  が水素原子であり、

$n$  が 2 であるものが挙げられる。

【0041】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式 (I) で表される化合物として

$R^{6''a}$  が、ヒドロキシメチル基またはフルオロメチル基であり、

$R^{6'a}$  および  $R^{6'b}$  がともに水素原子であり、

$R^{3''a}$  が水素原子であり、

点線が二重結合であり、

$m$  は 0 であり、

$X$  が水素原子であり、

$n$  が 1 若しくは 2 であるものが挙げられる。

【0042】

#### 5 位 2 置換アルベカシン類縁体

本発明の第二の態様によれば、 $R^{5c}$  で表される  $C_{1-6}$  アルキル基は、好ましくは、 $C_{1-3}$  アルキル基である。

【0043】

さらに、 $R^{5c}$  で表される  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル基）の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、好ましくは  $C_{1-3}$  アルコキシ基で置換されていてもよく、置換されたアルキル基の具体例としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基等を挙げることができ、より好ましくはメトキシメチル基である。

【0044】

本発明の第二の態様において、 $R^{5c}$  で表される  $C_{2-6}$  アルケニル基は、好ましくは  $C_{2-4}$  アルケニル基であり、その具体例としては、ビニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル等を挙げることができる。

【0045】

本発明の第二の態様において、 $R^{5c}$  で表されるアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基は、好ましくはアミノ  $C_{1-3}$  アルキル基であり、その具体例としては、アミノメチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基等を挙げることができ、より好ましくはアミノメチル基である。

【0046】

さらに、 $R^{5c}$  で表されるアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくはアミノ  $C_{1-3}$  アルキル基）におけるアミノ基の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルキル基、好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル基で置換されていてもよく、より好ましくはメチルアミノメチル基である。

【0047】

さらに、 $R^{5c}$  で表されるアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくはアミノ  $C_{1-3}$  アルキル基）におけるアミノ基の 1 以上の水素原子の置換基である  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル基）の 1 以上の水素原子は、アミノ基、水酸基、またはヘテロアリール基（好ま

しくは、ピロリル基またはピリジル基)で置換されていてもよく、このような $R^{5c}$ としては、例えば、(2-アミノエチル)アミノメチル基、(3-アミノプロピル)アミノメチル基、(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)アミノメチル基、(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル基、アリルアミノメチル基、(2-ピリジルメチル)アミノ基等を挙げることができ、より好ましくは、(2-アミノエチル)アミノメチル基、(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)アミノメチル基、(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル基、(2-ピリジルメチル)アミノ基等が挙げられる。

#### 【0048】

本発明の好ましい態様によれば、好ましい式(I I)で表される化合物として、 $R^{5c}$ が、 $C_{1-3}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{2-4}$ アルケニル基、またはアミノ $C_{1-3}$ アルキル基(このアミノ基の1以上の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子はアミノ基、水酸基、ヘテロアリール基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であるものが挙げられる。

#### 【0049】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式(I I)で表される化合物として、 $R^{5c}$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、 $C_{1-3}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル基、またはアミノ $C_{1-6}$ アルキル基(このアミノ基の1以上の水素原子は、 $C_{1-3}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子はアミノ基、水酸基、ピロリル基またはピリジル基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であるものが挙げられる。

#### 【0050】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式(I I)で表される化合物として、 $R^{5c}$ が、 $C_{1-3}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、 $C_{1-3}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{2-4}$ アルケニル基、またはアミノ $C_{1-3}$ アルキル基(このアミノ基の1以上の水素原子は、 $C_{1-3}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子はアミノ基、水酸基、ピロリル基またはピリジル基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であるものが挙げられる。

#### 【0051】

6' 位、3" 位、4" 位、6" 位について誘導化したアルベカシン誘導体

本発明の第三の態様において、 $R^{6''c}$ で表される $C_{1-6}$ アルキル基は、好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキル基である。

#### 【0052】

ここで、 $R^{6''c}$ で表される上記 $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキル基)の1以上の水素原子は、水酸基、アミノ基、またはアジド基により置換されていてもよく、置換されたアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、アミノエチル基、アジドメチル基、アジドエチル基等を挙げることができ、より好ましくはヒドロキシメチル基、アミノメチル基、アジドメチル基である。

#### 【0053】

本発明の第三の態様において、 $R^{6''d}$ および $R^{6''e}$ で表されるアミノ $C_{1-6}$ アルキル基は、好ましくはアミノ $C_{1-3}$ アルキル基であり、より好ましくはアミノエチル基である。

#### 【0054】

本発明の第三の態様において、 $R^{6''d}$ および $R^{6''e}$ が一緒になって形成するヘテロ原子を1-4個含む6員環基としては、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでなる6員複素飽和環が挙げられ、具体例としては、モルホリニル基、ピペラジリル基、ピペリジリル基が挙げられ、好ましくはモルホリニル基である。

#### 【0055】

本発明の第三の態様において、 $R^{3''c}$ および $R^{3''d}$ で表される $C_{1-10}$ アルキル基は、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基であり、具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*



ーペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基等の直鎖若しくは分岐鎖C<sub>1-10</sub>アルキル基等を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基が挙げられ、特に好ましくはメチル基またはエチル基である。

#### 【0056】

ここで、R<sup>3"</sup> <sup>c</sup> およびR<sup>3"</sup> <sup>d</sup>で表されるC<sub>1-10</sub>アルキル基（好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基）の1以上の水素原子は、水酸基またはアリール基（水酸基もしくはアミノ基で置換されていてもよい）で置換されていてもよく、置換されたアルキル基の具体例としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ベンジル基、フェネチル基、（*m*-ヒドロキシ）ベンジル基、（*p*-ヒドロキシ）ベンジル基、（*m*-アミノ）ベンジル基等を挙げることができ、好ましくはヒドロキシエチル基、ヒドロキシエチル基、ベンジル基、フェネチル基、（*m*-ヒドロキシ）ベンジル基、（*p*-ヒドロキシ）ベンジル基、（*m*-アミノ）ベンジル基である。

#### 【0057】

本発明の第三の態様において、R<sup>6'</sup> <sup>c</sup>およびR<sup>6'</sup> <sup>d</sup>で表されるアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基は、好ましくはアミノC<sub>1-3</sub>アルキル基であり、より好ましくはアミノエチル基である。

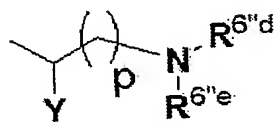
#### 【0058】

本発明の第三の態様において、R<sup>6'</sup> <sup>c</sup>およびR<sup>6'</sup> <sup>d</sup>で表されるベンジル基（水酸基で置換されていてもよい）は、具体例として、（*o*-ヒドロキシ）ベンジル基、（*m*-ヒドロキシ）ベンジル基（*p*-ヒドロキシ）ベンジル基が挙げられ、好ましくは（*o*-ヒドロキシ）ベンジル基である。

#### 【0059】

また、本発明の好ましい態様によれば、好ましい式（III）で表される化合物として、R<sup>6"</sup> <sup>c</sup>が、C<sub>1-3</sub>アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、アミノ基またはアジド基により置換されていてもよい）、または下記の基：

#### 【化6】



（ここで、R<sup>6"</sup> <sup>d</sup>およびR<sup>6"</sup> <sup>e</sup>は、同一または異なって、水素原子またはアミノC<sub>1-3</sub>アルキル基を表し、あるいはR<sup>6"</sup> <sup>d</sup>とR<sup>6"</sup> <sup>e</sup>とは一緒になってヘテロ原子を1-4個含む6員環基を形成してもよく、Yは水素原子または水酸基を表し、pは0または1の整数を表す）であり、

R<sup>3"</sup> <sup>c</sup> およびR<sup>3"</sup> <sup>d</sup>は、同一または異なって、水素原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基（水酸基またはアミノ基で置換されていてもよい）、ナフチル基（水酸基またはアミノ基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい）、

ホルムイミドイル基、または

アミジノ基であり、

R<sup>6'</sup> <sup>c</sup>、R<sup>6'</sup> <sup>d</sup>は同一または異なって、

水素原子、

アミノC<sub>1-3</sub>アルキル基、

ホルムイミドイル基、  
アミノ基、または  
ベンジル基（水酸基で置換されていてもよい）  
であるものが挙げられる。

#### 【0060】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式 (I I I) で表される化合物として、 $R^{4''}$  が水素原子であり、 $R^{4''}$  が水酸基であり、 $R^{6'}$  および  $R^{6'}$  がともに水素原子であり、 $R^{3''}$  および  $R^{3''}$  がともに水素原子であり、 $r$  が 0 であり、 $J$  が水素原子であり、 $s$  が 2 であるものが挙げられる。

#### 【0061】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式 (I I I) で表される化合物として、 $R^{4''}$  が水素原子であり、 $R^{4''}$  が水酸基であり、 $R^{6'}$  および  $R^{6'}$  がともに水素原子であり、 $R^{6''}$  がヒドロキシメチル基であり、 $R^{3''}$  および  $R^{3''}$  のいずれか一方が水素原子であり、 $r$  が 0 であり、 $J$  が水素原子であり、 $s$  が 2 であるものが挙げられる。

#### 【0062】

また、本発明の別の好ましい態様によれば、好ましい式 (I I I) で表される化合物として、 $R^{4''}$  が水素原子であり、 $R^{4''}$  が水酸基であり、 $R^{6''}$  がヒドロキシメチル基であり、 $R^{3''}$  および  $R^{3''}$  がともに水素原子であり、 $s$  が 2 であるものが挙げられる。

#### 【0063】

また、本発明によれば、5, 4''-ジエピアルベカシン、5-デオキシ-4''-エピ-5-エピフルオロアルベカシン、5-デオキシ-4''-エピ-5-エピクロロアルベカシン、5-デオキシ-4''-エピ-5-エピアミノアルベカシン、4''-デオキシ-5-エピアルベカシン、1-N-[(S)-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル)]-5, 4''-ジエピジベカシン、5, 4''-ジエピ-3''-N-メチルアルベカシン、5, 4''-ジエピ-6''-N-メチルアルベカシン、5-エピアルベカシン、5-デオキシ-5-エピクロロアルベカシン、5-デオキシ-5-エピアミノアルベカシン、5-デオキシ-5-エピ(2-アミノエチル)アミノアルベカシン、5-エピ-3''-N-メチルアルベカシン、6''-アミノメチル-5-エピアルベカシン、3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアルベカシン、5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピフルオロアルベカシン、5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアミノアルベカシン、1-N-[(S)-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル)]-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピジベカシン、3', 4'-ジデヒドロ-5, 4''-ジエピアルベカシン、5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4''-エピ-5-エピフルオロアルベカシン、5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4''-エピ-5-エピアミノアルベカシン、4''-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアルベカシン、6''-アミノメチルアルベカシンが提供される。

#### 【0064】

#### 製造方法

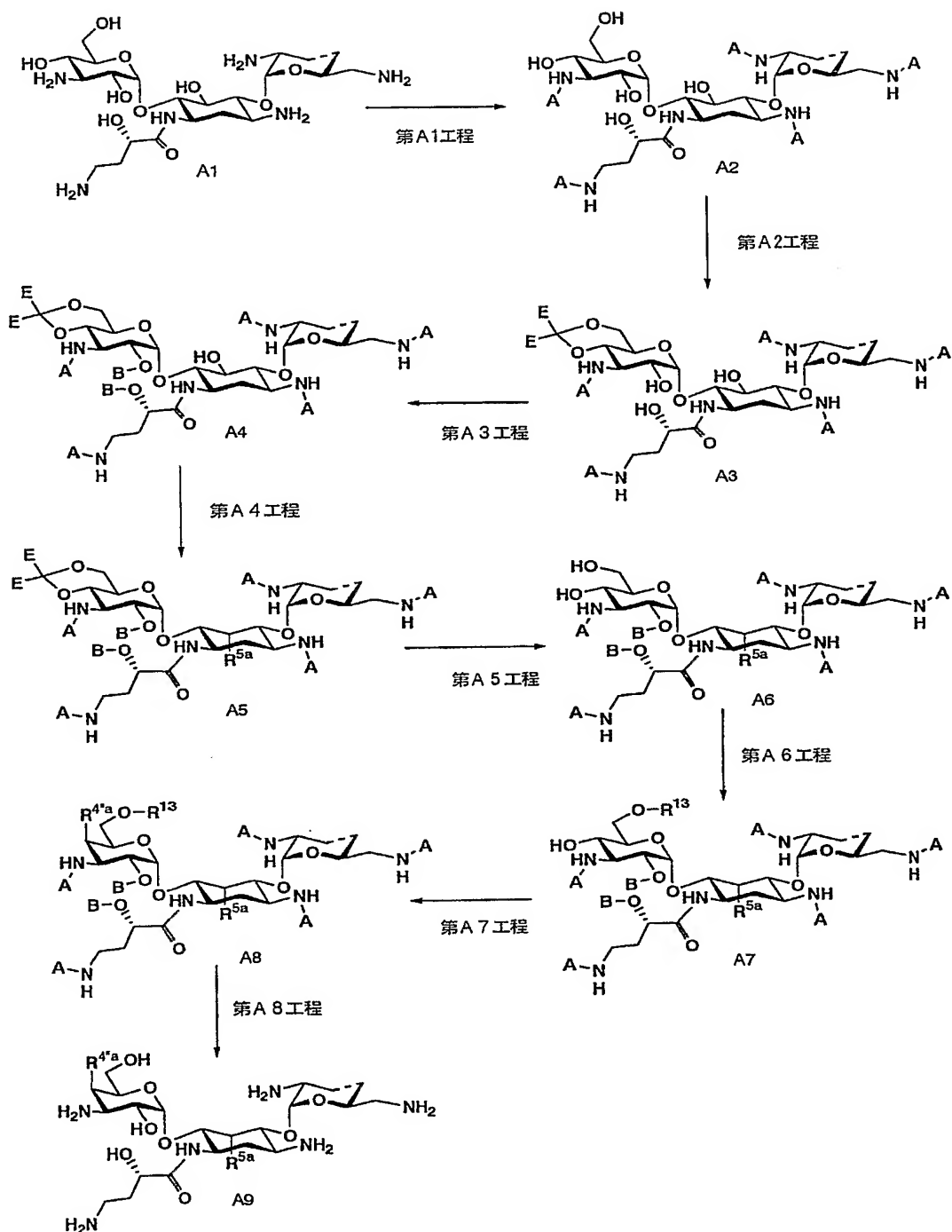
本発明第一の態様による化合物は、以下の A~Q の方法に従って製造することができる。

#### A法

A法は、化合物(A1)の5位アキシャルに置換基 $R^{5a}$ を導入し、次いで4''位アキシャルに置換基 $R^{4''}$ を導入することにより、一般式(A9)で表される化合物を製造する方法であり、その工程は以下に示される通りである。出発原料である式(A1)で表される化合物は特開昭49-62442、特開昭55-81897、特開昭55-164696、特公昭63-10719に記載された方法で製造することができる。

## 【化7】

## A法



## 【0065】

## 第A1工程

第A1工程は、式(A1)の化合物の5個のアミノ基に保護基(A)を導入し、一般式(A2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式(A1)の化合物とA<sub>2</sub>OあるいはACl(ここでAはtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)、ベンジルオキシカルボニル基(Z基)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基を表す)を反応させることにより達成される。

## 【0066】

A1工程で使用される溶媒としては、水、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒド

ロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶剤が挙げられ、好ましくは水とN, N-ジメチルホルムアミドとの混合溶剤である。使用される塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができ、好ましくはトリエチルアミンである。反応温度は0℃～40℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0067】

##### 第A2工程

第A2工程は、一般式(A2)で表される化合物の4"位、6"位水酸基に保護基を導入し、一般式(A3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、酸存在下、一般式(A2)で表される化合物とE<sub>2</sub>COあるいはE<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>（ここでEは水素原子、メチル基、フェニル基あるいはE<sub>2</sub>Cとしてシクロヘキシル基を表す）を反応させることにより達成される。

#### 【0068】

本工程で使用される溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は20℃～50℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0069】

##### 第A3工程

第A3工程は、一般式(A3)で表される化合物の2"位、2' ' '位水酸基に保護基を導入し、一般式(A4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式(A3)で表される化合物とB<sub>2</sub>OあるいはBC1（Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す）と反応させることにより達成される。

#### 【0070】

本工程で使用される溶媒としてはピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0071】

##### 第A4工程

第A4工程は、一般式(A4)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより、一般式(A5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(A4)で表される化合物とWSO<sub>2</sub>C1（ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す）とを反応させ、5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物とR<sup>5a</sup>M（ここで、R<sup>5a</sup>は、アセトキシ基、アジド基、クロル原子、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す）とを反応させることにより達成される。

#### 【0072】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0073】

置換反応の工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

【0074】

#### 第A5工程

第A5工程は、一般式(A5)で表される化合物の4"位、6"位の保護基を除去する工程である。この工程は、一般式(A5)で表される化合物を、酸と反応させることにより達成される。

【0075】

本工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、メタノール、塩化メチレン、クロロホルム、水およびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは塩化メチレンとメタノールの混合溶媒である。使用される酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化ホウ素などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は0.1～8時間である。

【0076】

一般式(A5)で表される化合物の置換基E<sub>2</sub>Cの1方が水素原子でもう1方がフェニル基である場合には、水素および接触水素還元触媒と反応させることによっても保護基を除去することができる。使用される接触水素還元触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などを挙げることができ、好ましくは、パラジウム-炭素溶媒である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、またはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は10℃～30℃であり、反応時間は通常1～8時間である。

【0077】

#### 第A6工程

第A6工程は、一般式(A6)で表される化合物の6"位水酸基に保護基を導入し、一般式(A7)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(A6)で表される化合物とR<sup>13</sup>C1(R<sup>13</sup>は、トリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、ベンゾイル基を表す)とを反応させることにより達成される。

【0078】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。反応温度は20℃～80℃で行われる。反応時間は通常2～10時間である。

【0079】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

【0080】

ベンゾイル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくはアセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどである。塩基としては好ましくはトリエチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。この工程では、ベンゾイル化の試薬としてベンゾイルクロリドの他に無水安息香酸、ベンゾイルシアニドあるいは安息香

酸、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、トリフェニルホスフィンの組み合わせなどを用いることができる。

#### 【0081】

##### 第A7工程

第A7工程は、一般式(A7)で表される化合物の4"位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(A8)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(A7)で表される化合物とトリフルオロメタンスルホンクロリドあるいはトリフルオロメタンスルホン酸無水物とを反応させ、4"位にトリフルオロメタンスルホンオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と $R^{4''}$  M(ここで、 $R^{4''}$  は、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウムを表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0082】

脱離基を導入する工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは塩化メチレンである。使用される塩基としては、ピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくはピリジンである。反応温度は $-30^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0083】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0084】

##### 第A8工程

第A8工程は、一般式(A8)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(A9)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(A8)で表される化合物と塩基とを反応させて6"位を除く水酸基の保護基を除去し、次いで得られた化合物を酸と反応させてアミノ基および6"位水酸基の保護基を除去することにより達成される。

#### 【0085】

6"位を除く水酸基の保護基を除去する工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくはメタノールと塩化メチレンの混合溶剤である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

#### 【0086】

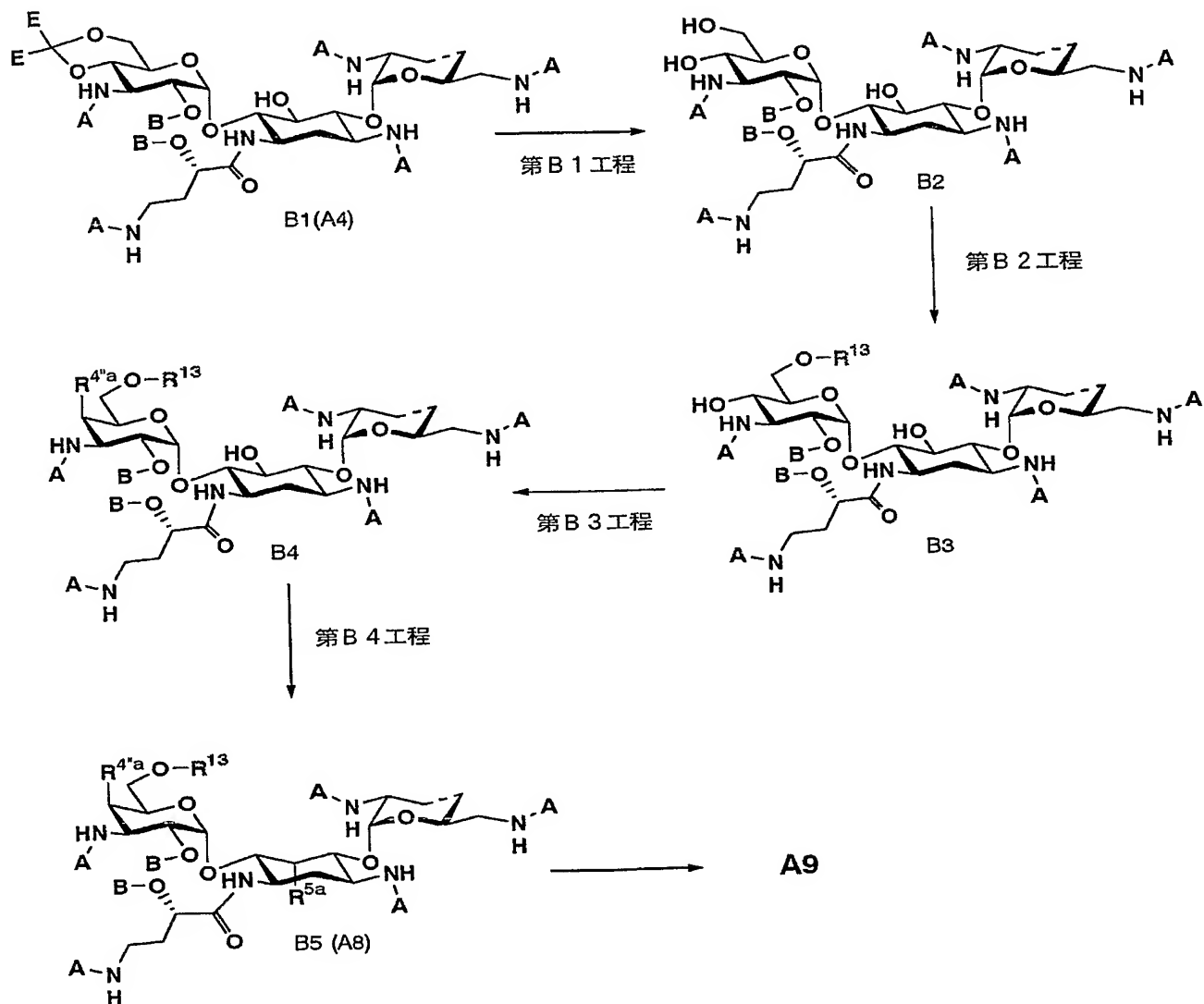
アミノ基および6"位水酸基の保護基を除去する工程で使用される溶媒としては、酢酸エチル、塩化メチレン、アセトニトリル、アセトン、水などが挙げられ、好ましくは、水である。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は通常 $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～12時間である。一般式(A8)で表される化合物の保護基Aが、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、かつ、点線が単結合を表す場合には、水素および接触水素還元触媒と反応させることによっても保護基を除去することができる。使用される接触水素還元触媒としてはパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などを挙げることができ、好ましくは、パラジウム-炭素である。溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は $10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0087】

B法

B法は、一般式(B1)で表される化合物の4''位アキシアルに置換基 $R^{4''a}$ を導入し、次いで5位アキシアルに置換基 $R^{5a}$ を導入することにより、一般式(B6)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(B1)で表される化合物は前述のA法の第A1～A3工程に従い製造することができる。

【化8】

**B法**

【0088】

第B1工程

第B1工程は、一般式(B1)で表される化合物の4''位、6''位の保護基を除去する工程である。この工程は、一般式(B1)で表される化合物と、酸とを反応させることにより達成される。

【0089】

本工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、メタノール、塩化メチレン、クロロホルム、水およびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンとメタノールの混合溶媒である。使用される酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化ホウ素などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時

間は 0.1 ~ 8 時間である。

#### 【0090】

一般式 (B1) の化合物の置換基  $E_2C$  の 1 方が水素原子でもう 1 方がフェニル基である場合には水素および接触水素還元触媒と反応させることによって保護基を除去することができる。使用される接触水素還元触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などを挙げられ、好ましくは、パラジウム-炭素である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は  $10^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は通常 1 ~ 8 時間である。

#### 【0091】

##### 第 B2 工程

第 B2 工程は、一般式 (B2) で表される化合物の 6" 位水酸基に保護基を導入する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式 (B2) で表される化合物と  $R^{13}C1$  ( $R^{13}$  はトリフェニルメチル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、ベンゾイル基を表す) とを反応させることにより達成される。

#### 【0092】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は  $20^{\circ}\text{C}$  ~  $80^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は通常 2 ~ 10 時間である。

#### 【0093】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては 4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 12 時間である。

#### 【0094】

ベンゾイル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどである。塩基としては好ましくは、トリエチルアミン、テトラメチルエチレンジアミン、ピリジンである。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 8 時間である。この工程では、ベンゾイル化の試薬としてベンゾイルクロリドの他に無水安息香酸、ベンゾイルシアニドあるいは安息香酸、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、トリフェニルホスフィンの組み合わせなどを用いることができる。

#### 【0095】

##### 第 B3 工程

第 B3 工程は、一般式 (B3) で表される化合物の 4" 位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式 (B4) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式 (B3) で表される化合物とトリフルオロメタンスルホンクロリドあるいはトリフルオロメタンスルホン酸無水物とを反応させ、4" 位にトリフルオロメタンスルホンオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と  $R^4M$  (ここで  $R^4$  は  $C_1 - C_6$  アルカノイル基、ベンゾイルオキシ基を表し、M はリチウム、ナトリウム、セシウムを表す) とを反応させることにより達成される。

#### 【0096】

脱離基を導入する工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエ



チルアミンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $20^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0097】

置換反応の工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0098】

##### 第B4工程

第B4工程は、一般式(B4)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより、一般式(B5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(B4)で表される化合物と $\text{WSO}_2\text{C1}$  (ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ、5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と $\text{R}^{5a}\text{M}$  (ここで $\text{R}^{5a}$ はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブロム原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基 (このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0099】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0100】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は $20^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは、 $80^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～12時間である。さらに、一般式(B5)で表される化合物をA法の第A8工程に従い脱保護することにより、一般式(A9)で表される化合物を製造することができる。

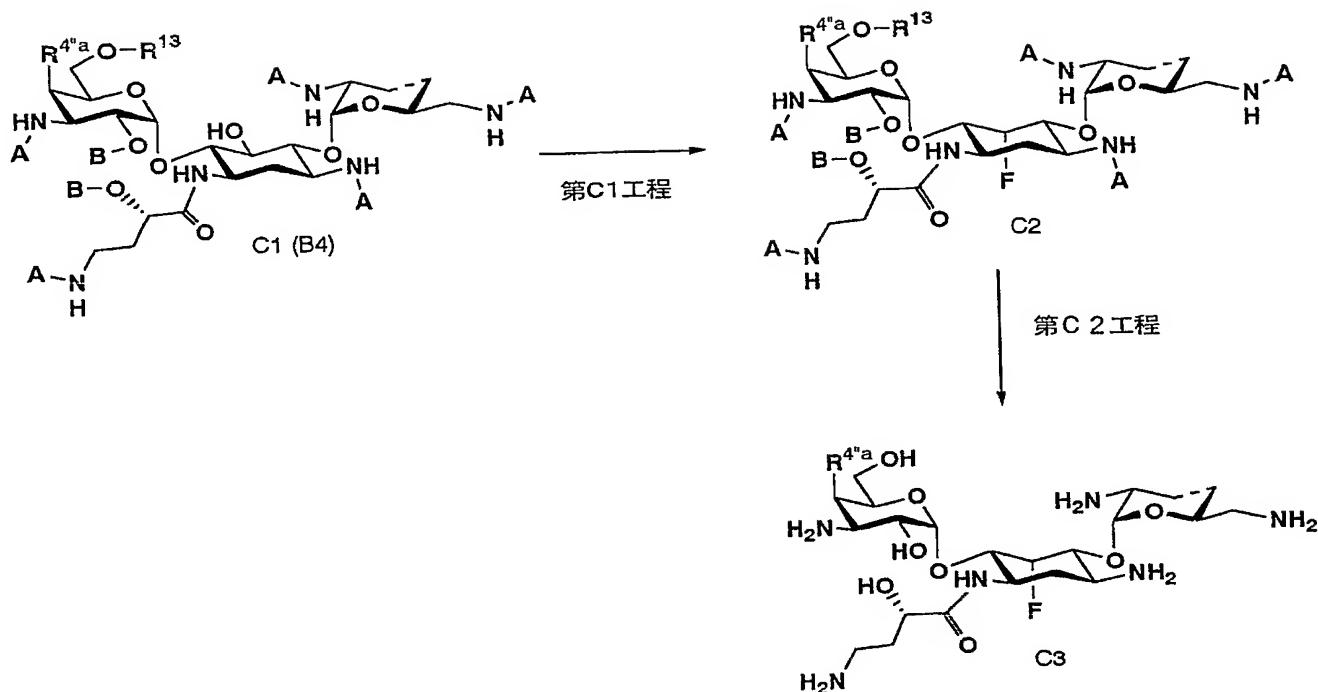
#### 【0101】

##### (C法)

C法は、一般式(C1)で表される化合物の5位アキシアルにフルオロ基を導入することにより、一般式(C3)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。C法について、各工程毎にその詳細を説明する。ここで出発原料である一般式(C1)で表される化合物は、前述のB法の第B1～B3工程に従い製造することができる。

## 【化 9】

## C 法



## 【0102】

## 第C1工程

第C1工程は、一般式(C1)で表される化合物の5位アキシアルにフルオロ基を導入する工程である。この工程は、一般式(C1)で表される化合物をフルオロ化試剤と反応させることにより達成される。

## 【0103】

本工程で使用されるフルオロ化試剤としては、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)、三フッ化モルホリノ硫黄が挙げられる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンである。反応温度は $-40^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0104】

## 第C2工程

第C2工程は、一般式(C2)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(C3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

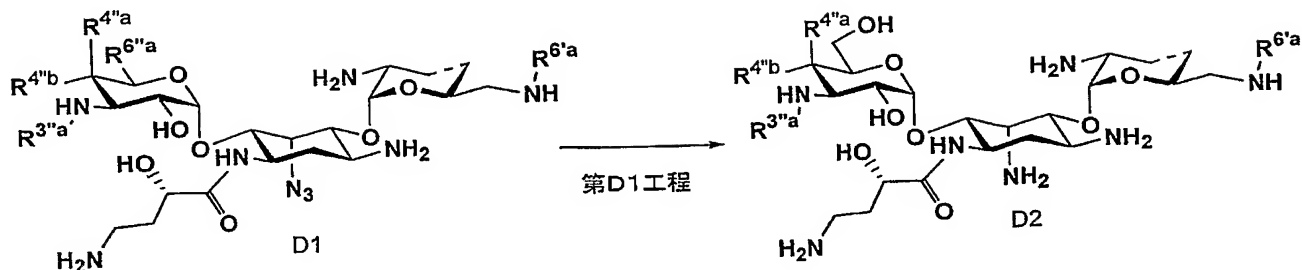
## 【0105】

## D法

D法は、一般式(D1)で表される化合物の5位アジド基をアミノ基に還元することにより一般式(D2)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。ここで出発原料である一般式(D1)で表される化合物は前述のA、B法および後述のE～H法、J法、M～Q法に従い製造することができる。

【化10】

## D 法



【0106】

## 第D1工程

第D1工程は、一般式(D1)で表される化合物の5位アジド基をアミノ基に還元する工程である。この工程は、一般式(D1)の化合物と還元剤とを反応させることにより達成される。

【0107】

本工程で使用される還元剤としては、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、水素およびパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒などが挙げられ、一般式(D1)で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には、トリブチルホスフィンが好ましく、点線が単結合を表す場合には、水素およびパラジウム-炭素触媒が好適である。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。反応温度は10℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

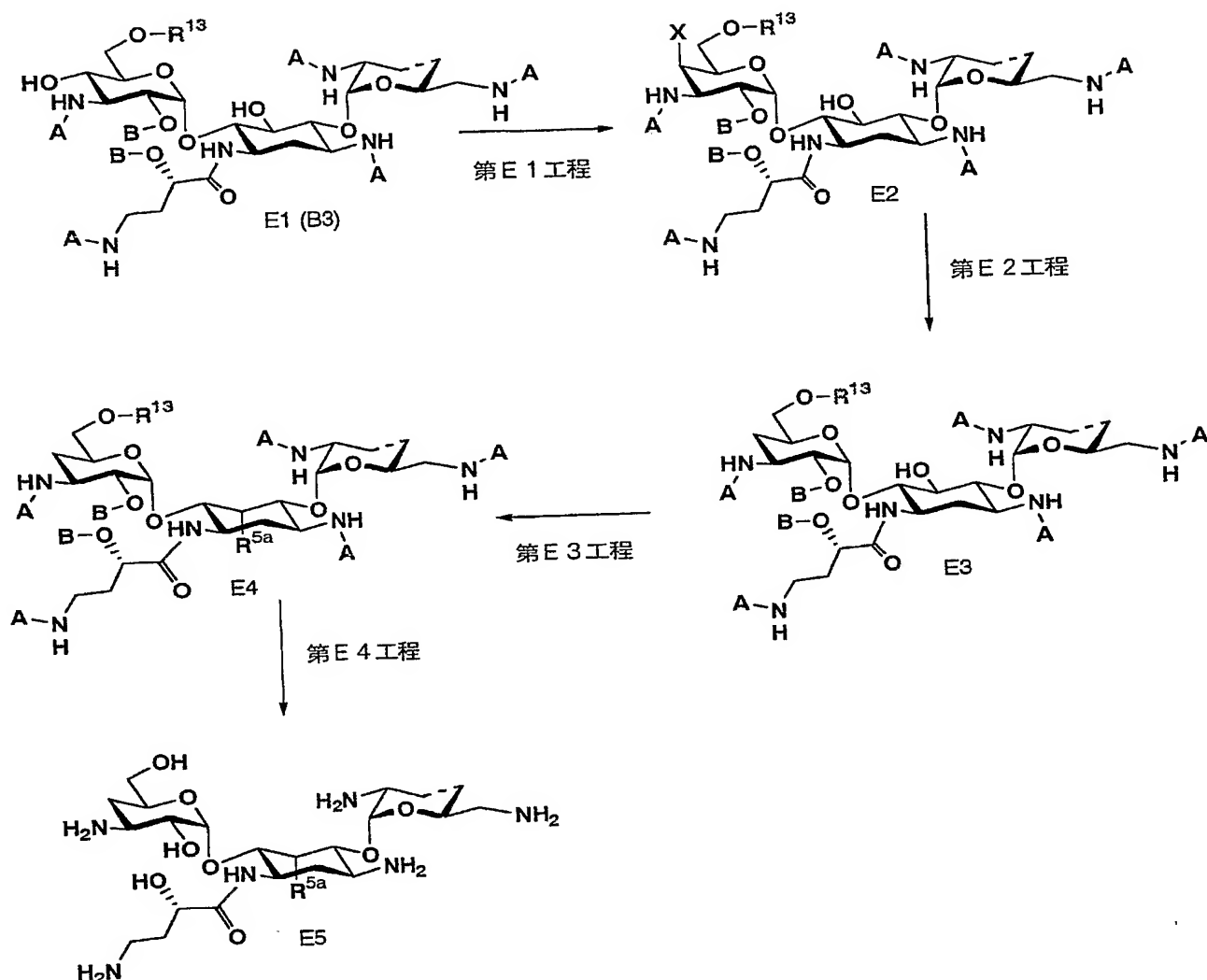
【0108】

## E 法

E法は、一般式(E1)で表される化合物の4''位を還元し、次いで5位のアキシアルに置換基R<sup>5a</sup>を導入することにより、一般式(E5)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(E1)で表される化合物は、前述のB法の第B1～B2工程に従い製造することができる。

## 【化11】

## E 法



## 【0109】

## 第E1工程

第E1工程は、一般式(E1)で表される化合物の4''位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(E2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(E1)で表される化合物と、トリフルオロメタンスルホンクロリドあるいはトリフルオロメタンスルホン酸無水物とを反応させ、4''位にトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いでMX(ここでXはクロル原子、ブロム原子を表し、Mはリチウム、ナトリウムを表す)と反応させることにより達成される。

## 【0110】

脱離基を導入する工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は-30℃~20℃で行われる。反応時間は1~6時間である。

## 【0111】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好

ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は0℃～50℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0112】

##### 第E2工程

第E2工程は、一般式(E2)で表される化合物の4"位ハロゲン基を還元することにより一般式(E3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、遊離基開始剤の存在下、一般式(E2)で表される化合物と還元剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0113】

本工程において使用される還元剤としては、例えば、水素化トリ-n-ブチルスズ、水素化ジ-n-ブチルスズ、水素化トリエチルスズ、水素化トリフェニルスズなどが挙げられ、好ましくは、水素化トリ-n-ブチルスズである。使用される遊離基開始剤としてはアゾビスイソブチロニトリルが挙げられる。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられ、好ましくは、ジオキサンである。反応温度は20℃～120℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0114】

##### 第E3工程

第E3工程は、一般式(E3)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(E4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(E3)で表される化合物と $WSO_2Cl$  (ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ、5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と $R^{5a}M$  (ここで $R^{5a}$ はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブロム原子、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0115】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0116】

置換反応の工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0117】

##### 第E4工程

第E4工程は、一般式(E4)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(E5)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は、前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

#### 【0118】

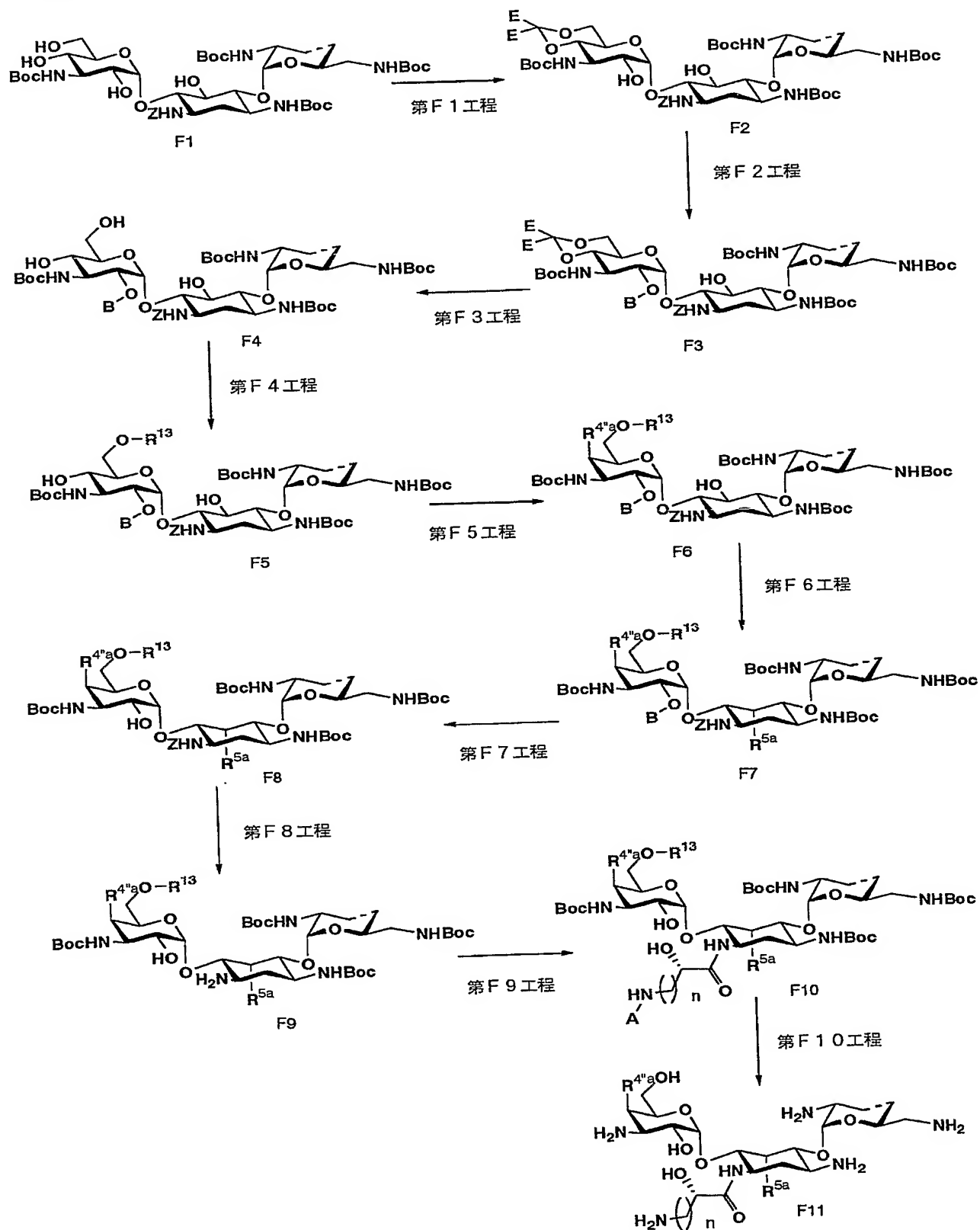
##### F法

F法は、式(F1)で表される化合物の4"位アキシアルに置換基 $R^{4''a}$ を導入し、次いで5位アキシアルに置換基 $R^{5a}$ を導入し、さらに1位アミノ基に側鎖を導入することにより、一般式(F11)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である式(F1)で表される化合物はTetrahedron Lett., 4951-4954 (1979). およびJ. Med. Chem., 34, 1483-1492 (1991). に記載された方法に準じて製

造することができる。

【化12】

F 法



【0119】

### 第F1工程

第F1工程は、式(F1)で表される化合物の4"位、6"位水酸基に保護基を導入し、一般式(F2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、酸存在下、式(F1)の化合物と $E_2CO$ あるいは $E_2C(OMe)_2$ （ここでEは水素原子、メチル基、フェニル基あるいは $E_2C$ としてシクロヘキシル基を表す）を反応させることにより達成される。

#### 【0120】

本工程で使用される溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としては、p-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は20℃～50℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0121】

### 第F2工程

第F2工程は、一般式(F2)で表される化合物の2"位水酸基に保護基を導入し、一般式(F3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式(F2)で表される化合物と $B_2O$ あるいは $BCl$ （Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す）と反応させることにより達成される。

#### 【0122】

本工程で使用される溶媒としてはピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0123】

### 第F3工程

第F3工程は、一般式(F3)で表される化合物を一般式(F4)で表される化合物に変換する工程である。この工程は、一般式(F3)で表される化合物と、酸とを反応させることにより達成される。

#### 【0124】

本工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、メタノール、塩化メチレン、クロロホルム、水およびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンとメタノールの混合溶媒である。使用される酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化ホウ素などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は0.1～8時間である。

#### 【0125】

### 第F4工程

第F4工程は、一般式(F4)で表される化合物の6"位水酸基に保護基を導入し、一般式(F5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(F4)で表される化合物と $R^{13}Cl$ （ $R^{13}$ は、トリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基を表す）とを反応させることにより達成される。

#### 【0126】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は20℃～80℃で行われる。反応時間は通常2～10時間である。

#### 【0127】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0128】

##### 第F5工程

第F5工程は、一般式(F5)で表される化合物の4"位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(F6)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(F5)で表される化合物とトリフルオロメタンスルホンクロリドあるいはトリフルオロメタンスルホン酸無水物とを反応させ、4"位にトリフルオロメタンスルホンオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物とR<sup>4a</sup>M(ここでR<sup>4a</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウムを表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0129】

脱離基を導入する工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は-30℃～20℃で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0130】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は0℃～50℃で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0131】

##### 第F6工程

第F6工程は、一般式(F6)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(F7)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(F6)で表される化合物とWSO<sub>2</sub>C1(ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ5位に置換スルホンオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物とR<sup>5a</sup>M(ここでR<sup>5a</sup>はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブロム原子、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0132】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0133】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0134】

##### 第F7工程



第F7工程は、一般式(F7)で表される化合物の6"位を除く水酸基の保護基を除去し、一般式(F8)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(F7)で表される化合物と、塩基とを反応させることにより達成される。

#### 【0135】

本工程で使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶媒である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*tert*-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

#### 【0136】

##### 第F8工程

第F8工程は、一般式(F8)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(F9)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(F8)で表される化合物と、還元剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0137】

本工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒または金属ナトリウム、金属リチウムなどが挙げられ、一般式(F8)で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には金属ナトリウムが好適であり、点線が単結合を表す場合には水素およびパラジウム-炭素触媒が好適である。使用される溶媒としては、接触水素還元の場合には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられ、金属ナトリウムを用いる場合には、液体アンモニアが好適である。反応温度は-60℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0138】

##### 第F9工程

第F9工程は、一般式(F9)で表される化合物の1位アミノ基に側鎖を導入し、一般式(F10)(ここで、F10におけるAは、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジロキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジロキシカルボニル基を表す)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、縮合剤の存在下、一般式(F9)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (ここでAは前記と同一の意味を表し、*n*は1～3の整数を表す)とを縮合反応させるか、または縮合剤を使用せずに一般式(F9)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (ここでAは前記と同一の意味を表す)の誘導体とを反応させることにより達成される。

#### 【0139】

本工程で使用される縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、またはこれらの縮合剤に添加剤として1-オキソベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンなどを加えたものが挙げられる。使用されるカルボン酸誘導体としてはN-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、*p*-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなどが挙げられ、好ましくは、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルである。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0140】

第 F 1 0 工程

第 F 1 0 工程は、一般式 (F 1 0) で表される化合物の保護基を除去し、一般式 (F 1 1) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 A 8 工程と同様の条件で行うことができる。

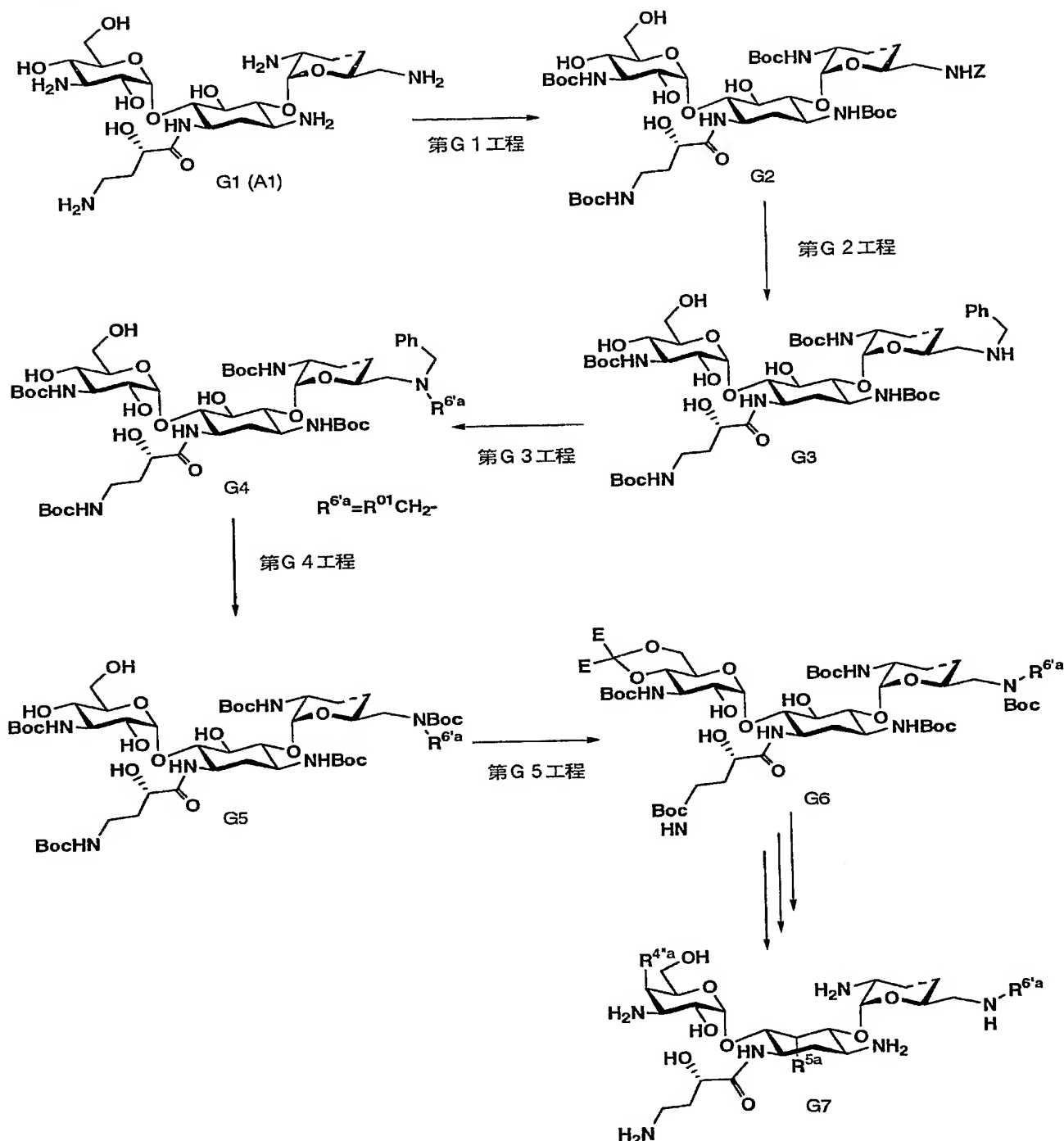
【 0 1 4 1 】

G 法

G 法は、式 (G 1) で表される化合物の 6' 位のアミノ基に置換基  $R^{6' a}$  を導入することにより、一般式 (G 6) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。一般式 (G 6) で表される化合物から前述した A 法の第 A 3 ~ A 8 工程、B 法の第 B 1 ~ 6 工程に従い、または後述する J 法に準じて、一般式 (G 7) で表される化合物を製造することができる。

## 【化 13】

## G 法



## 【0142】

## 第G 1 工程

第G 1 工程は、式 (G 1) で表される化合物のアミノ基を保護することにより、式 (G 2) の化合物を製造する工程である。この工程は、はじめに酢酸亜鉛存在下、式 (G 1) の化合物と N-ベンジルオキシカルボニルオキシコハク酸イミドとを反応させ、6' 位アミノ基がベンジルオキシカルボニル基 (Z 基) で保護された化合物を得、次いで得られた化合物の 3 位、2' 位、3'' 位、4' ' ' 位のアミノ基を塩基存在下、ジ-tert-ブチルジカルボネートと反応させて tert-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) で保護することにより達成される。

## 【0143】

6' 位保護の工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、水、N, N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、水とN, N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0144】

3位、2' 位、3" 位、4' ' ' 位保護の工程で使用される溶媒としては、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、水とジオキサンとの混合溶媒である。使用される塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができ、好ましくは、トリエチルアミンである。反応温度は0℃～40℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

第G2工程

第G2工程は、式(G2)で表される化合物の保護基を除去し、次いでベンジル基で保護することにより式(G3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式(G2)で表される化合物を水素を用いて接触水素還元し、次いで得られた6' 位アミノ体とベンズアルデヒドを還元剤の存在下反応させることにより達成される。

## 【0145】

脱保護工程で使用される還元剤としては水素およびパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒あるいは金属ナトリウム、金属リチウムなどが挙げられ、一般式(G2)で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には金属ナトリウムが好適であり、点線が単結合を表す場合には水素およびパラジウム-炭素触媒が好適である。使用される溶媒としては接触水素還元の場合には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられ、金属ナトリウムを用いる場合には、液体アンモニアが好適である。反応温度は-60℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

## 【0146】

ベンジル化の工程で使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。また、本工程は、塩基存在下、ベンジルブロマイドと反応させることによっても達成される。

第G3工程

第G3工程は、式(G3)で表される化合物の6' 位アミノ基に置換基を導入し、一般式(G4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式(G3)で表される化合物と $R^{01}CHO$  ( $R^{01}$ は水素原子、 $C_1-5$ アルキル基を表す)とを還元剤の存在下反応させることにより達成される。

## 【0147】

本工程で使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

第G4工程

第G4工程は、一般式(G4)で表される化合物の6' 位ベンジル基をtert-ブトキシカルボニル基に変換する工程である。この工程は、一般式(G4)で表される化合物

とジ-tert-ブチルジカルボネートと還元剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0148】

本工程で使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤などが挙げられ、好ましくは、水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。使用される還元剤としては水素およびパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒が挙げられ、好ましくは、水素およびパラジウム-炭素である。反応温度は10℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

#### 第G5工程

第G5工程は、一般式(G5)で表される化合物の4"位、6"位水酸基に保護基を導入し、一般式(G6)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、酸存在下、一般式(G5)で表される化合物と $E_2CO$ あるいは $E_2C(OMe)_2$ （ここでEは水素原子、メチル基、フェニル基あるいは $E_2C$ としてシクロヘキシル基を表す）を反応させることにより達成される。

#### 【0149】

本工程で使用される溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は20℃～50℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

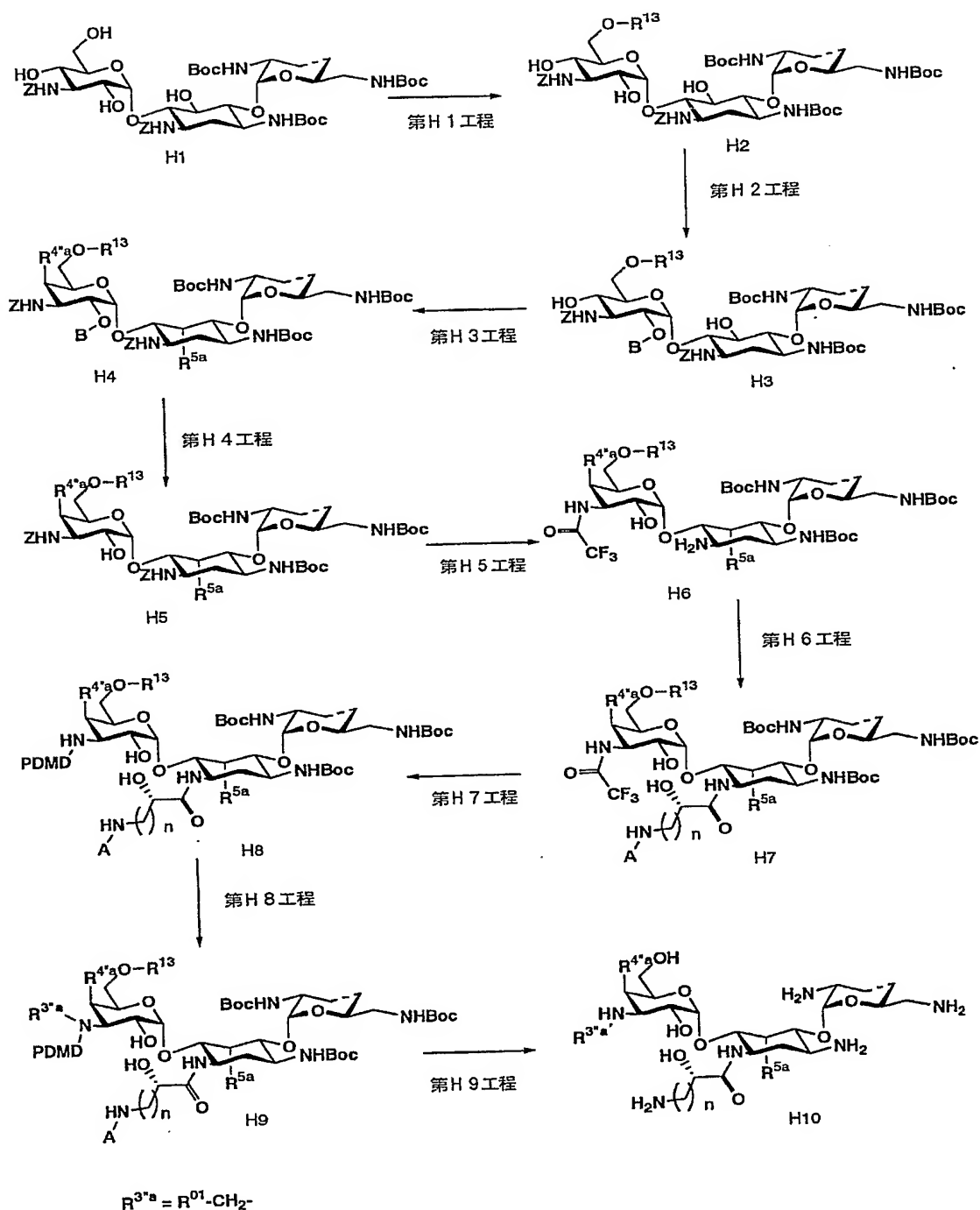
#### 【0150】

#### H法

H法は、式(H1)で表される化合物の5位および4"位のアキシアルに置換基 $R^{5a}$ および $R^{4''a}$ を導入し、次いで3'位アミノ基に置換基 $R^{3''a}$ を導入することにより、一般式(G6)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である式(H1)で表される化合物は特開昭63-1319号公報、特開平7-82290号公報、および米国特許第4297485号公報に記載された方法で製造することができる。

## 【化14】

## H法



## 【0151】

## 第H1工程

第H1工程は、式(H1)で表される化合物の6''位水酸基を選択的に保護することにより、式(H2)の化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、式(H1)で表される化合物と $R^{13}C1$  ( $R^{13}$ はトリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基を表す)とを反応させることにより達成される。

## 【0152】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては塩化メチレン、アセトニトリ

ル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は20℃～80℃で行われる。反応時間は通常2～10時間である。

#### 【0153】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0154】

### 第H2工程

第H2工程は、式(H2)で表される化合物の2"位水酸基に保護基を導入し、一般式(H3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、式(H2)で表される化合物とB<sub>2</sub>OあるいはBCl(Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す)と反応させることにより達成される。

#### 【0155】

本工程で使用される溶媒としてはピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0156】

### 第H3工程

第H3工程は、一般式(H3)で表される化合物の5位および4"位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(H4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(H3)で表される化合物とWSO<sub>2</sub>Cl(ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ、5位および4"位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物とR<sup>4"</sup>aM(ここでR<sup>4"</sup>aはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウムを表す)とを反応させることにより達成される。ここで一般式(H4)の5位置換基R<sup>5a</sup>はR<sup>4"</sup>aと同一の意味を表す。

#### 【0157】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0158】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0159】

### 第H4工程

第H4工程は、一般式(H4)で表される化合物の6"位を除く水酸基の保護基を除去し、一般式(H5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(H4)で表される化合物と塩基とを反応させることにより達成される。

#### 【0160】

本工程で使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶剤である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどがあげられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

#### 【0161】

##### 第H5工程

第H5工程は、一般式(H5)で表される化合物の1位および3"位アミノ基の保護基を除去し、次いで3"位アミノ基を選択的に保護することにより、一般式(H6)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(H5)で表される化合物と還元剤とを反応させ、得られた1、3"位アミノ体を塩基存在下、トリフルオロ酢酸エチルエステルと反応させることにより達成される。

#### 【0162】

脱保護工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いられるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒または金属ナトリウム、金属リチウムなどが挙げられ、一般式(H5)で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には、金属ナトリウムが好ましく、点線が単結合を表す場合には水素およびパラジウム-炭素触媒が好ましい。使用される溶媒としては接触水素還元の場合には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられ、金属ナトリウムを用いる場合には、液体アンモニアが好ましい。反応温度は-60℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0163】

保護工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N、N-ジメチルホルムアミドである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0164】

##### 第H6工程

第H6工程は、一般式(H6)で表される化合物の1位アミノ基に側鎖を導入し、一般式(H7)（ここで、Aはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基を表す）で表される化合物を製造する工程である。この工程は、縮合剤の存在下、一般式(H6)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ （ここでAは前記と同一の意味を表し、nは1～3の整数を表す）とを反応させるか、または縮合剤を使用せずに一般式(H6)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ （ここでAは前記と同一の意味を表す）の誘導体とを反応させることにより達成される。

#### 【0165】

本工程で使用される縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、またはこれらの縮合剤に添加剤として1-オキソベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンなどを加えたものが挙げられる。使用されるカルボン酸誘導体としてはN-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、p-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなどが挙げられ、好ましくは、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルである。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジ



オキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0166】

#### 第H7工程

第H7工程は、一般式(H7)の化合物の3"位の保護基をトリフルオロアセチル基からジ(4-メトキシフェニル)メチル基(PDMD基)に変換し、一般式(H8)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(H7)で表される化合物と塩基とを反応させ、次いで得られた3"位アミノ体とジ(4-メトキシフェニル)メチルクロリドとを塩基存在下、反応させることにより達成される。

#### 【0167】

脱保護工程で使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化アンモニウムなどが挙げられ、好ましくは、水酸化アンモニウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランとエタノールの混合溶媒である。反応温度は0℃～50℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0168】

保護工程で使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、トリエチルアミンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0169】

#### 第H8工程

第H8工程は、一般式(H8)で表される化合物の3'位アミノ基に置換基を導入し、一般式(H9)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(H8)で表される化合物と $R^{01}CHO$ (ここで $R^{01}$ は、水素原子、 $C_{1-5}$ アルキル基を表す)とを還元剤の存在下反応させることにより達成される。

#### 【0170】

本工程で使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0171】

#### 第H9工程

第H9工程は、一般式(H9)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(H10)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

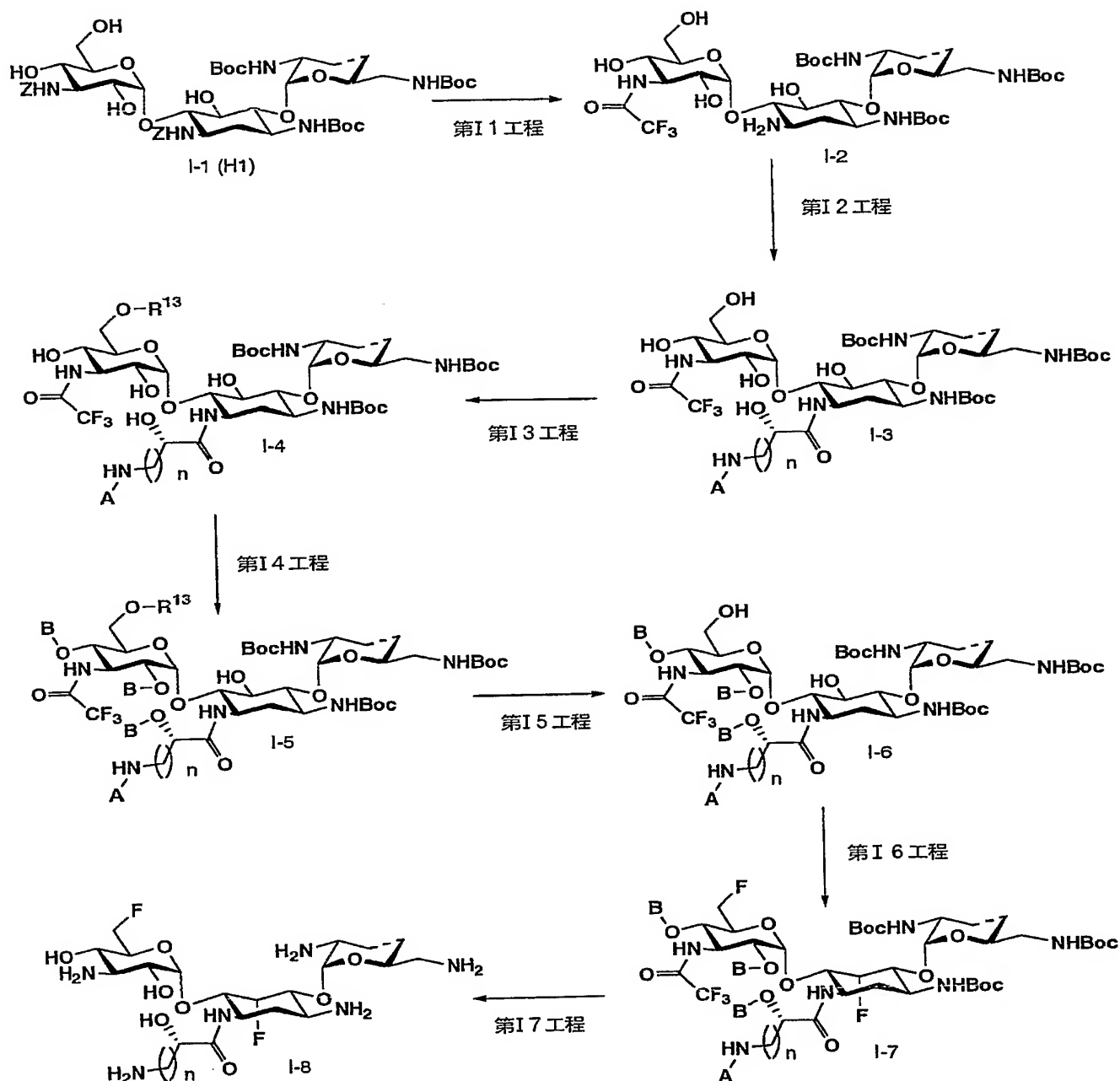
#### 【0172】

#### I法

I法は、式(I1)で表される化合物の1位に側鎖を導入し、次いで5位および6"位にフルオロ基を導入することにより、一般式(I8)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。これらの製造法について、各工程毎にその詳細を説明する。

## 【化15】

## I 法



## 【0173】

## 第I 1 工程

第I 1 工程は、式 (I 1) で表される化合物の1位および3"位アミノ基の保護基を除去し、次いで3"位アミノ基を選択的に保護することにより、式 (I 2) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、式 (I 1) で表される化合物と還元剤とを反応させ、得られた1、3"位アミノ体を塩基存在下、トリフルオロ酢酸エチルエステルと反応させることにより達成される。

## 【0174】

脱保護工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒あるいは金属ナトリウム、金属リチウムなどが挙げられ、一般式 (I 1) で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には、金属ナトリウムが好ましく、点線が単結合を表す場合には水素

およびパラジウム-炭素触媒が好ましい。使用される溶媒としては接触水素還元の場合にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられ金属ナトリウムを用いる場合には液体アンモニアが好ましい。反応温度は $-60^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0175】

保護工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0176】

### 第I2工程

第I2工程は、式(I2)で表される化合物の1位アミノ基に側鎖を導入し、一般式(I3) (ここでAはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基を表す) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、縮合剤の存在下、式(I2)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$  (ここでAは前記と同一の意味を表す) とを反応させるか、あるいは縮合剤を使用せずに、式(I2)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$  (ここでAは前記と同一の意味を表し、nは1～3の整数を表す) の誘導体とを反応させることにより達成される。

#### 【0177】

本工程で使用される縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、またはこれらの縮合剤に添加剤として1-オキソベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジンなどを加えたものが挙げられる。使用されるカルボン酸誘導体としてはN-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、p-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなどが挙げられ、好ましくは、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルである。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0178】

### 第I3工程

第I3工程は、一般式(I3)で表される化合物の6"位水酸基に保護基を導入し、一般式(I4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(I3)で表される化合物と $\text{R}^{13}\text{C1}$  ( $\text{R}^{13}$ はトリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基を表す) とを反応させることにより達成される。

#### 【0179】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は $20^{\circ}\text{C}$ ～ $80^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は通常2～10時間である。

#### 【0180】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては4-ジ

メチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0181】

##### 第I4工程

第I4工程は、一般式(I4)で表される化合物の2"位、4"位、2',', '位水酸基に保護基を導入し、一般式(I5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式(I4)で表される化合物とB<sub>2</sub>OあるいはBCl(Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0182】

本工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0183】

##### 第I5工程

第I5工程は、一般式(I5)で表される化合物の6"位水酸基の保護基であるトリフェニルメチル基あるいはシリル基を除去し、一般式(I6)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(I5)で表される化合物と酸あるいは塩基とを反応させることにより達成される。

#### 【0184】

トリフェニルメチル基の脱保護工程で使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、水などが挙げられ、好ましくは、ジエチルエーテルである。使用される酸としてはギ酸、酢酸、などが挙げられ、好ましくは、ギ酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0185】

シリル基の脱保護工程で使用される溶媒としては、好ましくは、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどである。使用される脱保護の試薬としてはテトラブチルアンモニウムフルオライド、フッ化水素-ピリジン、フッ化水素-トリエチルアミン、フッ化水素などである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0186】

##### 第I6工程

第I6工程は、一般式(I6)で表される化合物の5位および6"位をフルオロ化し、一般式(I7)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(I6)で表される化合物とフルオロ化試薬とを反応させることにより達成される。

#### 【0187】

本工程で使用されるフルオロ化試薬としては三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)、三フッ化モルホリノ硫黄が挙げられる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、塩化メチレンである。反応温度は-40℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0188】

##### 第I7工程

第I7工程は、一般式(I7)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(I8)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

#### 【0189】

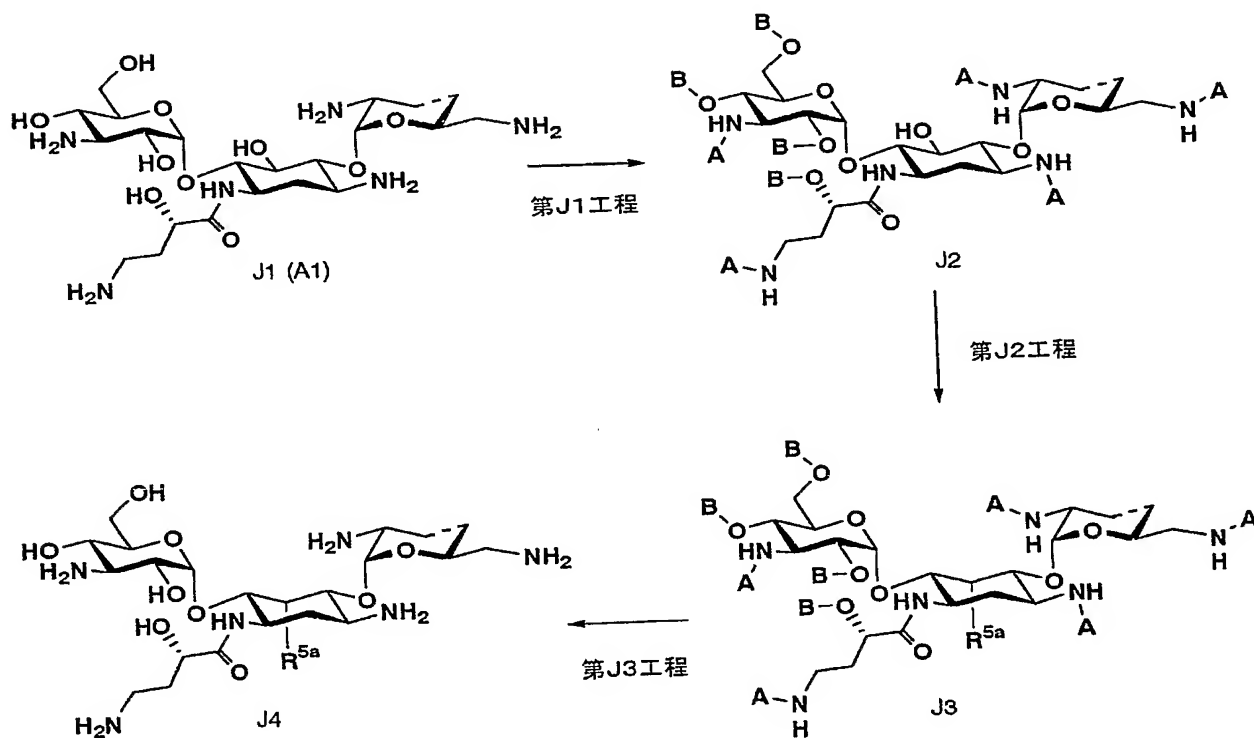
##### J法

J法、式(J1)で表される化合物の5位アキシアルに置換基R<sup>5a</sup>を導入することにより

、一般式 (J 4) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。これらの製造法について、各工程毎にその詳細を説明する。

### 【化 16】

## J 法



### 【0190】

#### 第 J 1 工程

第 J 1 工程は、式 (J 1) で表される化合物の 5 位を除くすべての水酸基およびアミノ基に保護基を導入する工程である。この工程は、はじめに塩基存在下、式 (J 1) で表される化合物と A<sub>2</sub>O あるいは ACl (ここで A は tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基を表す) を反応させ、アミノ基に保護基を導入し、次いで塩基存在下、B<sub>2</sub>O あるいは BCl (B はアセチル基、ベンゾイル基を表す) と反応させて水酸基に保護基を導入することにより達成される。

### 【0191】

アミノ基の保護工程で使用する溶媒としては、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶剤が挙げられ、好ましくは、水と N, N-ジメチルホルムアミドとの混合溶剤である。使用される塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができ、好ましくは、トリエチルアミンである。反応温度は 0℃～40℃で行われる。反応時間は 1～24 時間である。

### 【0192】

水酸基の保護工程で使用する溶媒としては、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は 0℃～30℃で行われる。反応時間は 1～8 時間である。

### 【0193】

### 第 J 2 工程

第 J 2 工程は、一般式 (J 2) で表される化合物の 5 位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式 (J 3) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式 (J 2) で表される化合物と  $WSO_2C1$  (ここで W はメチル、フェニル、p-トリル基を表す) とを反応させ、5 位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と  $R^{5a}M$  (ここで  $R^{5a}$  はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブロム原子、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基 (このアルキル基の 1 以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい) を表し、M はリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す) とを反応させることにより達成される。

#### 【0194】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロルエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができる。好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常  $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$  で行われる。反応時間は 1 ~ 24 時間である。

#### 【0195】

置換反応の工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は  $60^{\circ}C \sim 90^{\circ}C$  で行われる。反応時間は 1 ~ 12 時間である。

#### 【0196】

### 第 J 3 工程

第 J 3 工程は、一般式 (J 3) で表される化合物の保護基を除去し、一般式 (J 4) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 A 8 工程と同様の条件で行うことができる。

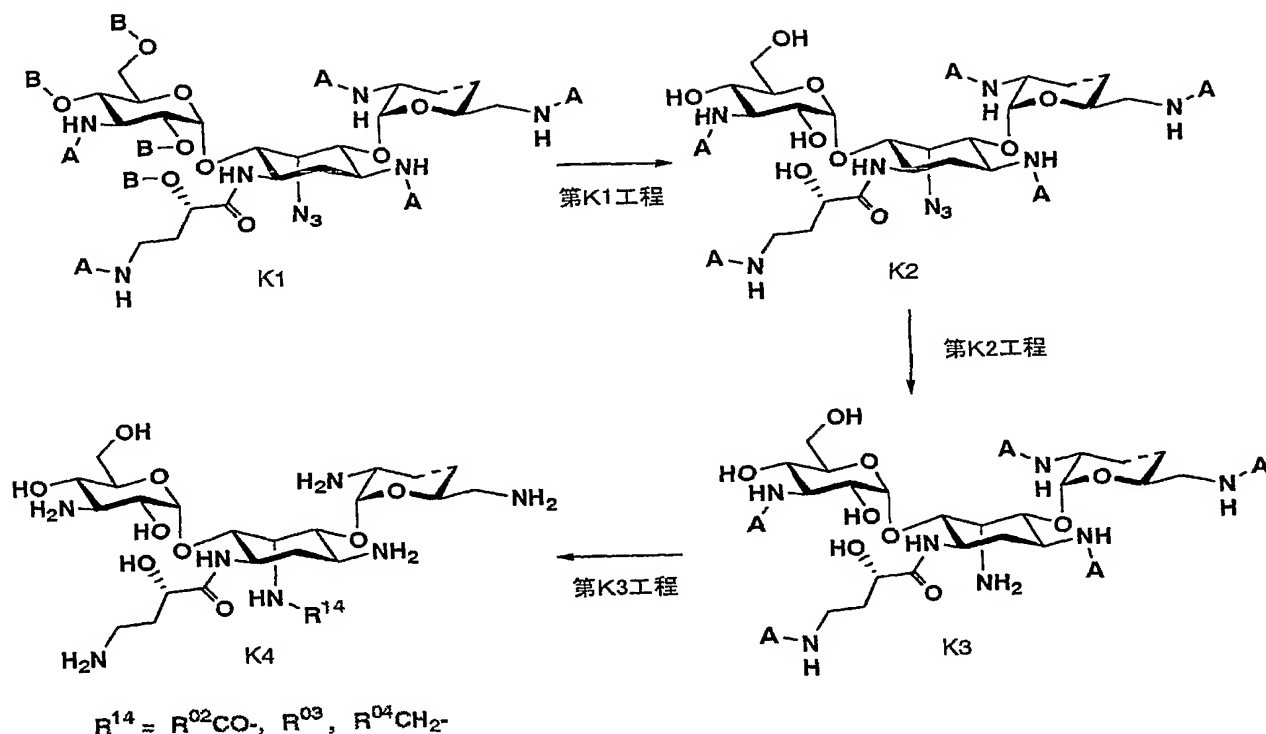
#### 【0197】

### K 法

K 法は、一般式 (K 1) で表される化合物の 5 位アキシアルのアジド基をアミノ基に還元し、得られたにアミノ基に置換基を導入することにより、一般式 (K 4) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式 (K 1) で表される化合物は、前述の J 法の第 J 1 ~ J 2 工程に従い製造することができる。

【化17】

## K 法



【0198】

## 第K1工程

第K1工程は、一般式(K1)で表される化合物の水酸基の保護基を除去し、一般式(K2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(K1)で表される化合物と塩基とを反応させることにより達成される。

【0199】

本工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶剤である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトサイドである。反応温度は0℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

【0200】

## 第K2工程

第K2工程は、一般式(K2)で表される化合物の5位アジド基をアミノ基に還元する工程である。この工程は、一般式(K2)で表される化合物と還元剤とを反応させることにより達成される。

【0201】

本工程で使用される還元剤としては、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、水素とともに用いるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒などが挙げられ、一般式(K2)で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には、トリブチルホスフィンが好ましく、点線が単結合を表す場合には、水素およびパラジウム-炭素触媒が好ましい。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-

ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。反応温度は10℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0202】

##### 第K3工程

第K3工程は、一般式(K3)で表される化合物の5位アミノ基に置換基を導入し、次いで保護基を除去することにより一般式(K4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式(K3)で表される化合物と $R^{02}COCl$ （ここで $R^{02}$ は $C_1-5$ アルキル基、アリール基を表す）または $R^{03}X$ （ここで $R^{03}$ は $C_1-6$ アルキル基、アラルキル基を表し、Xはハロゲンを表す）とを反応させるか、あるいは還元剤の存在下、 $R^{04}CHO$ （Rは水素原子、 $C_1-5$ アルキル基、アリール基を表す）と反応させ、次いで塩基あるいは酸と反応させて保護基を除去することにより達成される。

#### 【0203】

$R^{02}COCl$ との反応工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0204】

$R^{03}X$ との反応工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、水などが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムである。反応温度は20℃～60℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0205】

$R^{04}CHO$ との反応工程で使用される溶媒としては使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水、酢酸またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンと酢酸の混合溶媒である。使用される還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0206】

塩基による脱保護の工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶媒である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

#### 【0207】

酸による脱保護の工程で使用される溶媒としては、酢酸エチル、塩化メチレン、アセトニトリル、アセトン、水などが挙げられ、好ましくは、水である。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。一般式(K3)で表される化合物の保護基Aがベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基の場合、水素および接触水素還元触媒と反応させることによっても保護基を除去することができる。使用される接触水素還元触媒としてはパラジウム-炭素、酸化白金



などを挙げることができ、溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は10℃～30℃であり、反応時間は通常1～8時間である。

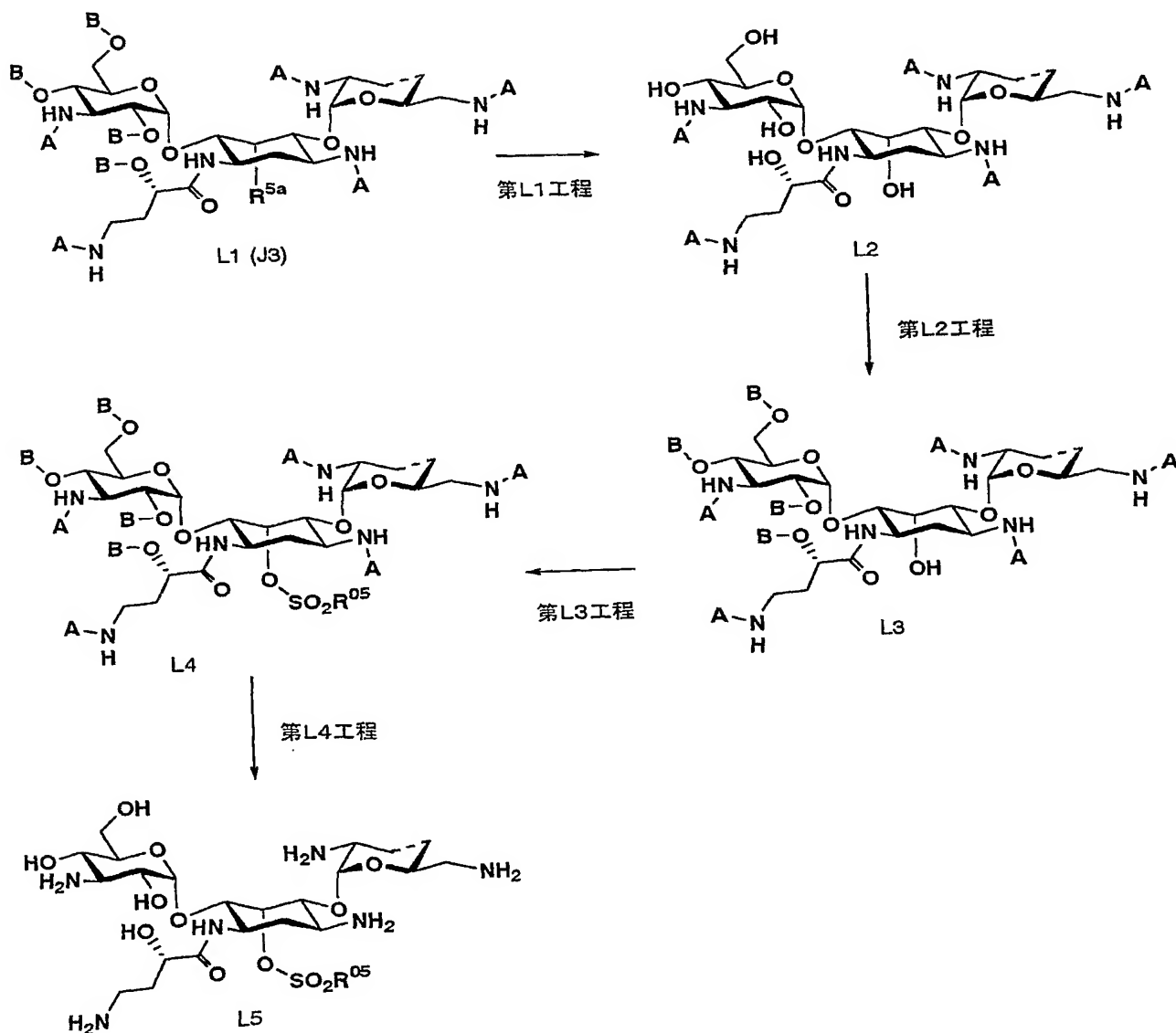
## 【0208】

## L法

L法は、一般式(L1) (ここで $R^{5a}$ は $C_1 - 6$ アルカノイルオキシ基を表す)で表される化合物の5位アキシアルに置換スルホニルオキシ基を導入することにより、一般式(L5)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(L1)で表される化合物は前述のJ法の第J1～J2工程に従い製造することができる。

## 【化18】

## L法



## 【0209】

## 第L1工程

第L1工程は、一般式(L1)で表される化合物の水酸基の保護基を除去し、一般式(

L2) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式 (L1) で表される化合物と塩基とを反応させることにより達成される。

#### 【0210】

本工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶剤である。使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

#### 【0211】

##### 第L2工程

第L2工程は、一般式 (L2) で表される化合物の5位を除く水酸基に保護基を導入し、一般式 (L3) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式 (L2) で表される化合物とB<sub>2</sub>OあるいはBC1 (Bはアセチル基、ベンゾイル基を表す) と反応させることにより達成される。

#### 【0212】

本工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0213】

##### 第L3工程

第L3工程は、一般式 (L3) で表される化合物の5位水酸基をスルホニル化する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式 (L3) で表される化合物とR<sup>05</sup>SO<sub>2</sub>C1 (ここでR<sup>05</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を表す) とを反応させることにより達成される。

#### 【0214】

本工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0215】

##### 第L4工程

第L4工程は、一般式 (L4) で表される化合物の保護基を除去し、一般式 (L5) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は、前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

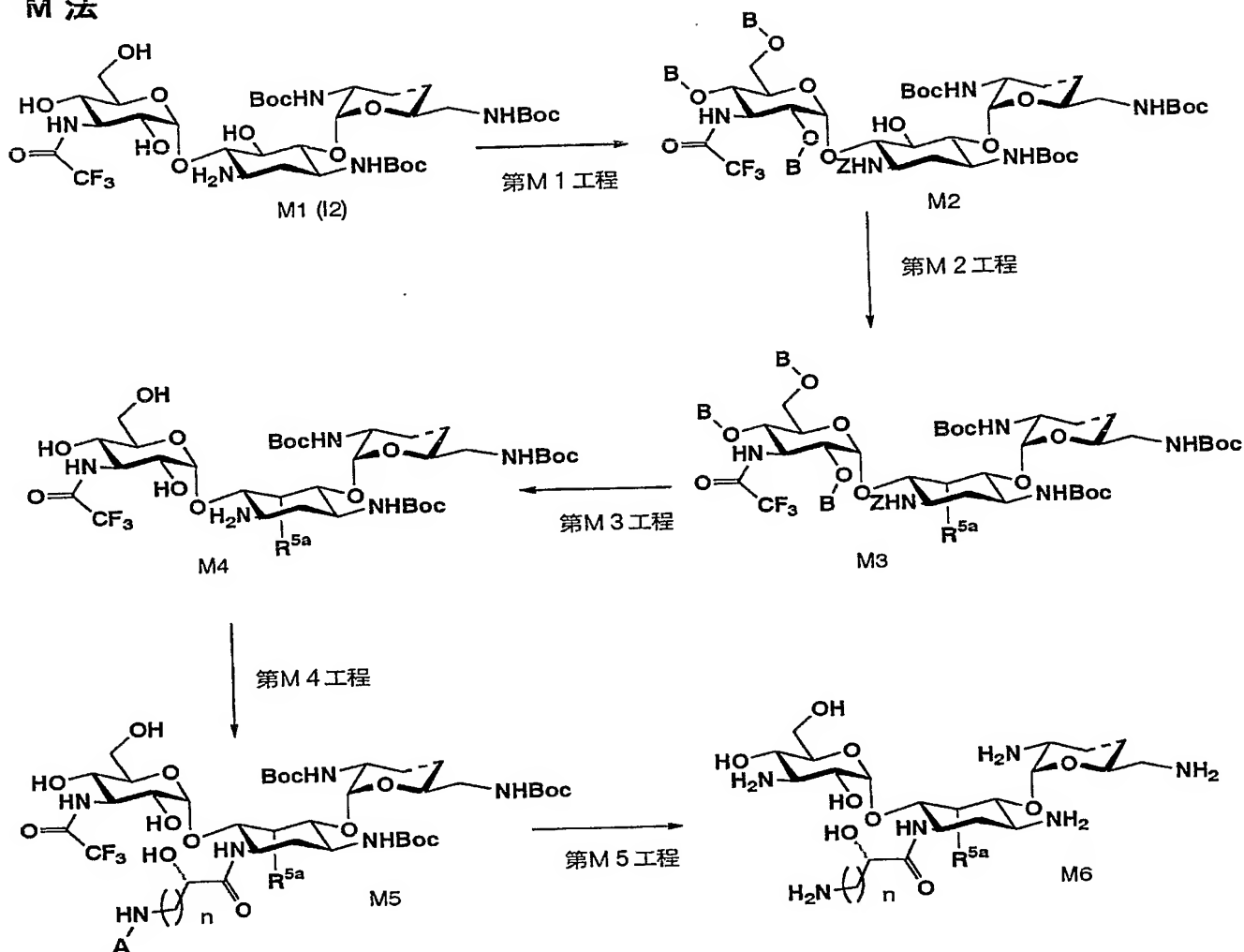
#### 【0216】

##### M法

M法は、一般式 (M1) で表される化合物の5位アキシアルに置換基R<sup>5a</sup>を導入し、次いで1位に側鎖を導入することにより、一般式 (M6) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式 (M1) で表される化合物は前述のI法の第I1工程に従い製造することができる。

## 【化19】

## M法



## 【0217】

## 第M1工程

第M1工程は、一般式(M1)で表される化合物の5位を除く水酸基に保護基を導入し、一般式(M2)で表される化合物を製造する工程において、塩基存在下、一般式(M1)で表される化合物とB<sub>2</sub>OあるいはBC1(Bはアセチル基、ベンゾイル基を表す)と反応させることにより達成される。

## 【0218】

本工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0219】

## 第M2工程

第M2工程は、一般式(M2)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(M3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(M2)で表される化合物とWSO<sub>2</sub>C1(ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物とR<sup>5a</sup>M(ここでR<sup>5a</sup>はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水

酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0220】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0221】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0222】

### 第M3工程

第M3工程は、一般式(M3)で表される化合物の水酸基の保護基を除去し、次いで1位アミノ基の保護基を除去する工程である。この工程は、一般式(M3)で表される化合物と塩基とを反応させ、次いで得られた化合物と還元剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0223】

水酸基の脱保護工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶媒である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～60℃で行われる。反応時間は1～8時間で行われる。

#### 【0224】

アミノ基の脱保護工程で使用される還元剤としては、水素およびパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などのような接触水素還元触媒あるいは金属ナトリウム、金属リチウムなどが挙げられ、一般式(M3)で表される化合物の点線が二重結合を表す場合には金属ナトリウムが好適であり、点線が単結合を表す場合には水素およびパラジウム-炭素触媒が好ましい。使用される溶媒としては接触水素還元の場合にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、水またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられ、金属ナトリウムを用いる場合には液体アンモニアが好ましい。反応温度は-60℃～30℃で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0225】

### 第M4工程

第M4工程は、一般式(M4)で表される化合物の1位アミノ基に側鎖を導入し、一般式(M5)(ここでAはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基を表す)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、縮合剤の存在下、一般式(M4)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (ここでAは前記と同一の意味を表し、nは1～3の整数を表す)とを縮合反応させるか、あるいは縮合剤を使用せずに一般式(M4)で表される化合物とカルボン酸、 $\text{ANH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (ここでAは前記と同一の意味を表す)の誘導体とを反応させることにより達成される。

## 【0226】

本工程で使用される縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、またはこれらの縮合剤に添加剤として1-オキソベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンなどを加えたものが挙げられる。使用されるカルボン酸誘導体としてはN-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、p-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなどが挙げられ、好ましくは、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルである。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

## 【0227】

第M5工程

第M5工程は、一般式(M5)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(M6)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

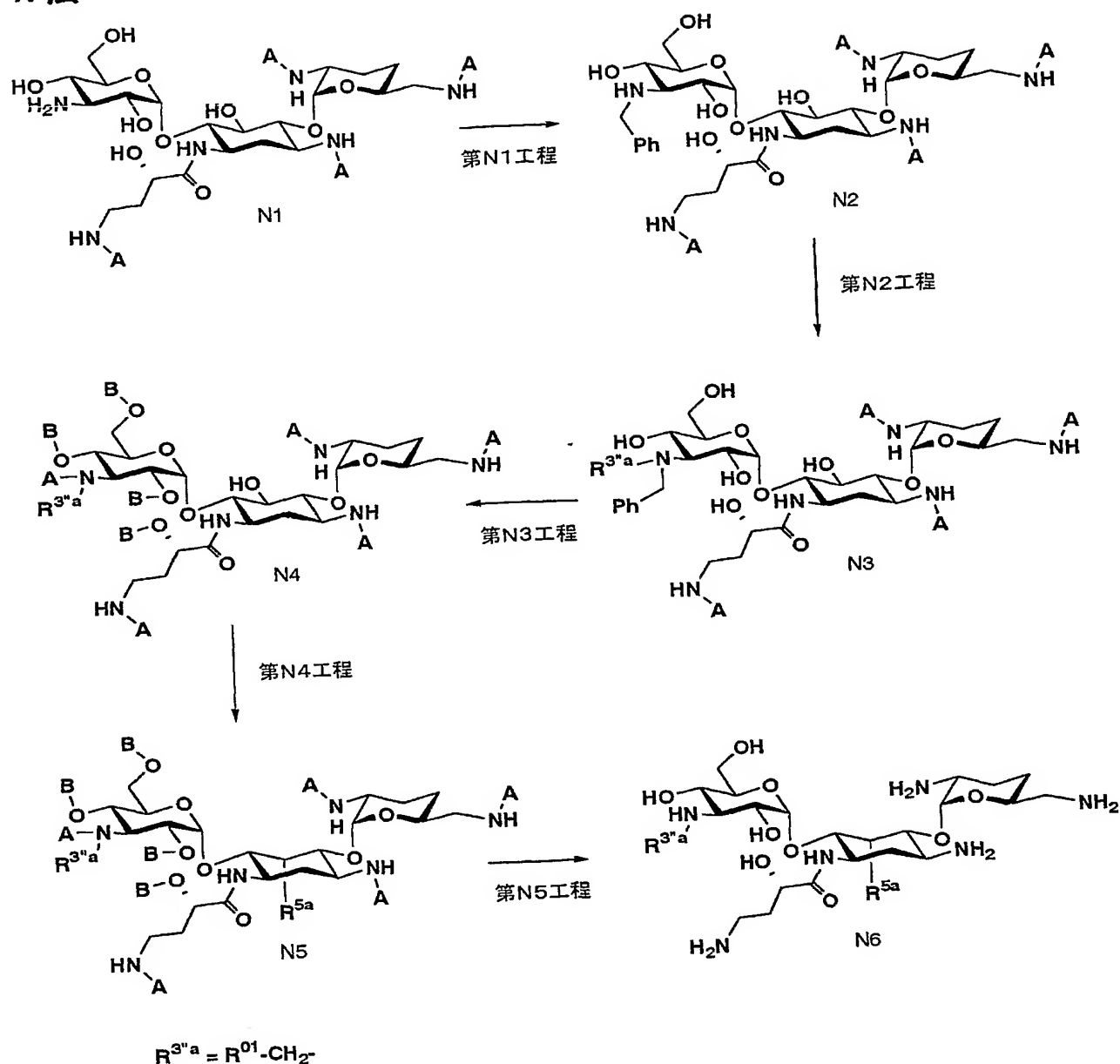
## 【0228】

N法

N法は、一般式(N1)で表される化合物の3"位に置換基 $R^{3''a}$ を導入し、次いで5位アキシャルに置換基 $R^{5a}$ を導入することにより、一般式(N6)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である式(N1)で表される化合物は特開昭55-164696号公報に記載された方法で製造することができる。

## 【化20】

## N法



## 【0229】

## 第N1工程

第N1工程は、一般式(N1)で表される化合物の3''位アミノ基にベンジル基を導入する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式(N1)で表される化合物とベンジルプロマイドとを反応させることにより達成される。また、本工程は、還元剤の存在下、一般式(N1)で表される化合物とベンズアルデヒドと反応させることによっても達成される。

## 【0230】

本工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレンなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。使用される塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムである。反応温度は20℃～60℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

## 【0231】

## 第N2工程

第N2工程は、一般式(N2)で表される化合物の3"位アミノ基に置換基を導入し、一般式(N3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(N2)で表される化合物と $R^{01}CHO$  (ここで $R^{01}$ は水素原子、 $C_{1-5}$ アルキル基を表す)とを還元剤の存在下反応させることにより達成される。

## 【0232】

本工程で使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。反応温度は $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0233】

## 第N3工程

第N3工程は、一般式(N3)で表される化合物の3"位ベンジル基をtertブトキシカルボニル基に変換する工程である。この工程は、一般式(N3)で表される化合物とtertブチルジカルボネートと還元剤とを反応させることにより達成される。

## 【0234】

本工程で使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤などが挙げられ、好ましくは、水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。使用される還元剤としては水素とともに用いられるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒が挙げられ、好ましくは、水素およびパラジウム-炭素である。反応温度は $10^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は通常1～8時間である。

## 【0235】

## 第N4工程

第N4工程は、一般式(N4)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(N5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(N4)で表される化合物と $W SO_2 Cl$  (ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と $R^{5a}M$  (ここで $R^{5a}$ はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブロム原子、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

## 【0236】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常 $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1～24時間である。

## 【0237】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は $60^{\circ}C \sim 90^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1～12時間である。

## 【0238】

## 第N5工程

第N5工程は、一般式(N5)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(N6)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

【0239】

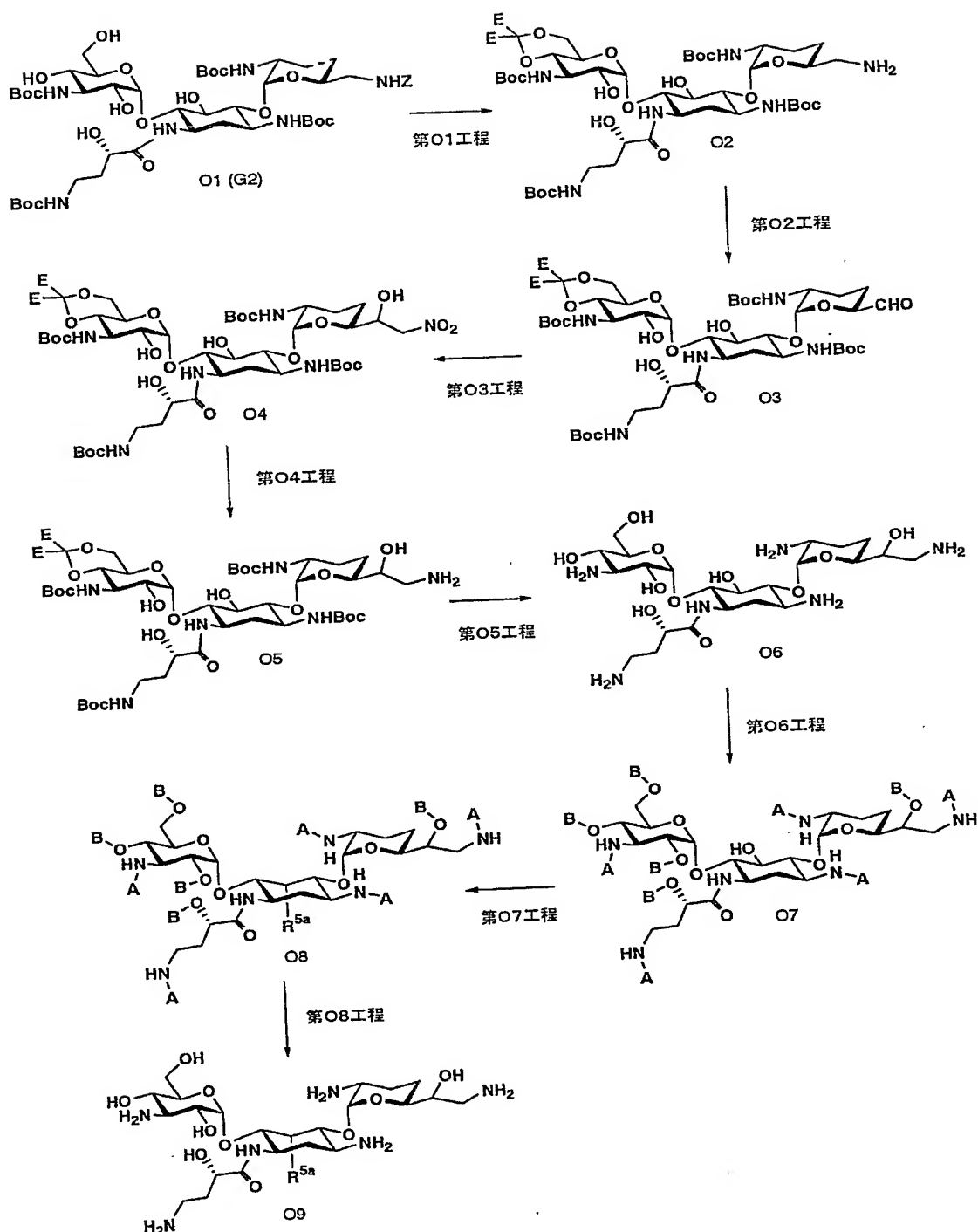
O法

O法は、一般式(O1)で表される化合物の6'位に側鎖を導入し、次いで5位アキシャルに置換基 $R^{5a}$ を導入することにより、一般式(O9)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(O1)で表される化合物は前述のG法の第G1工程に従い製造することができる。



## 【化21】

## ○法



## 【0240】

## 第01工程

第01工程は、一般式(O1)で表される化合物の4''、6''位に保護基を導入し、次いで6'位の保護基を除去する工程である。この工程は、酸存在下、一般式(O1)で表される化合物とE<sub>2</sub>COあるいはE<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>(ここでEは水素原子、メチル基、フェニル基あるいはE<sub>2</sub>Cとしてシクロヘキシル基を表す)を反応させ、次いで還元剤と反応させることにより達成される。

## 【0241】

保護工程で使用する溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としては p-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は 20℃～50℃で行われる。反応時間は 1～8 時間である。

#### 【0242】

脱保護工程で使用する還元剤としては、水素とともに用いられるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒が挙げられ、好ましくは、水素およびパラジウム-炭素である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は 10℃～30℃であり、反応時間は通常 1～8 時間である。

#### 【0243】

##### 第02工程

第02工程は、一般式 (O2) で表される化合物の 6' 位アミノ基をアルデヒドに酸化する工程である。この工程は、塩基存在下、一般式 (O2) で表される化合物と酸化剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0244】

本工程で使用する溶媒としては、好ましくは、水とクロロホルムの混合溶媒である。使用される酸化剤としては好ましくは、ニンヒドリンである。使用される塩基としては炭酸水素ナトリウムである。反応温度は 0℃～30℃で行われる。反応時間は 12～48 時間である。

#### 【0245】

##### 第03工程

第03工程は、一般式 (O4) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式 (O3) で表される化合物とニトロメタンを塩基存在下反応させることにより達成される。本工程で使用する溶媒としてはメタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、ジクロロエタンおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶媒である。使用される塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は 0℃～30℃で行われる。反応時間は 1～6 時間である。

#### 【0246】

##### 第04工程

第04工程は、一般式 (O5) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式 (O4) で表される化合物と還元剤とを反応させることにより達成される。本工程で使用する還元剤としては、水素およびパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒が挙げられ、好ましくは、水素および酸化白金である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は 10℃～30℃であり、反応時間は通常 1～8 時間である。

#### 【0247】

##### 第05工程

第05工程は、一般式 (O5) で表される化合物の保護基を除去し、式 (O6) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

#### 【0248】

##### 第06工程

第06工程は、式 (O6) で表される化合物の 5 位を除くすべての水酸基およびアミノ

基に保護基を導入する工程である。この工程は、はじめに塩基存在下、式(06)で表される化合物とA<sub>2</sub>OあるいはAC1(ここでAはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基を表す)を反応させアミノ基に保護基を導入し、次いで塩基存在下、B<sub>2</sub>OあるいはBC1(Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す)と反応させることにより水酸基に保護基を導入することにより達成される。

#### 【0249】

アミノ基の保護工程で使用される溶媒としては、水、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶剤が挙げられ、好ましくは、水とN,N-ジメチルホルムアミドとの混合溶剤である。使用される塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができ、好ましくは、トリエチルアミンである。反応温度は0℃~40℃で行われる。反応時間は1~24時間である。

#### 【0250】

水酸基の保護工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃~30℃で行われる。反応時間は1~8時間である。

#### 【0251】

### 第07工程

第07工程は、一般式(07)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(08)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(07)で表される化合物とWSO<sub>2</sub>C1(ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ、5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物とR<sup>5a</sup>M(ここでR<sup>5a</sup>はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブロム原子、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0252】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃~30℃で行われる。反応時間は1~24時間である。

#### 【0253】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃~90℃で行われる。反応時間は1~12時間である。

#### 【0254】

### 第08工程

第08工程は、一般式(08)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(09)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

#### 【0255】

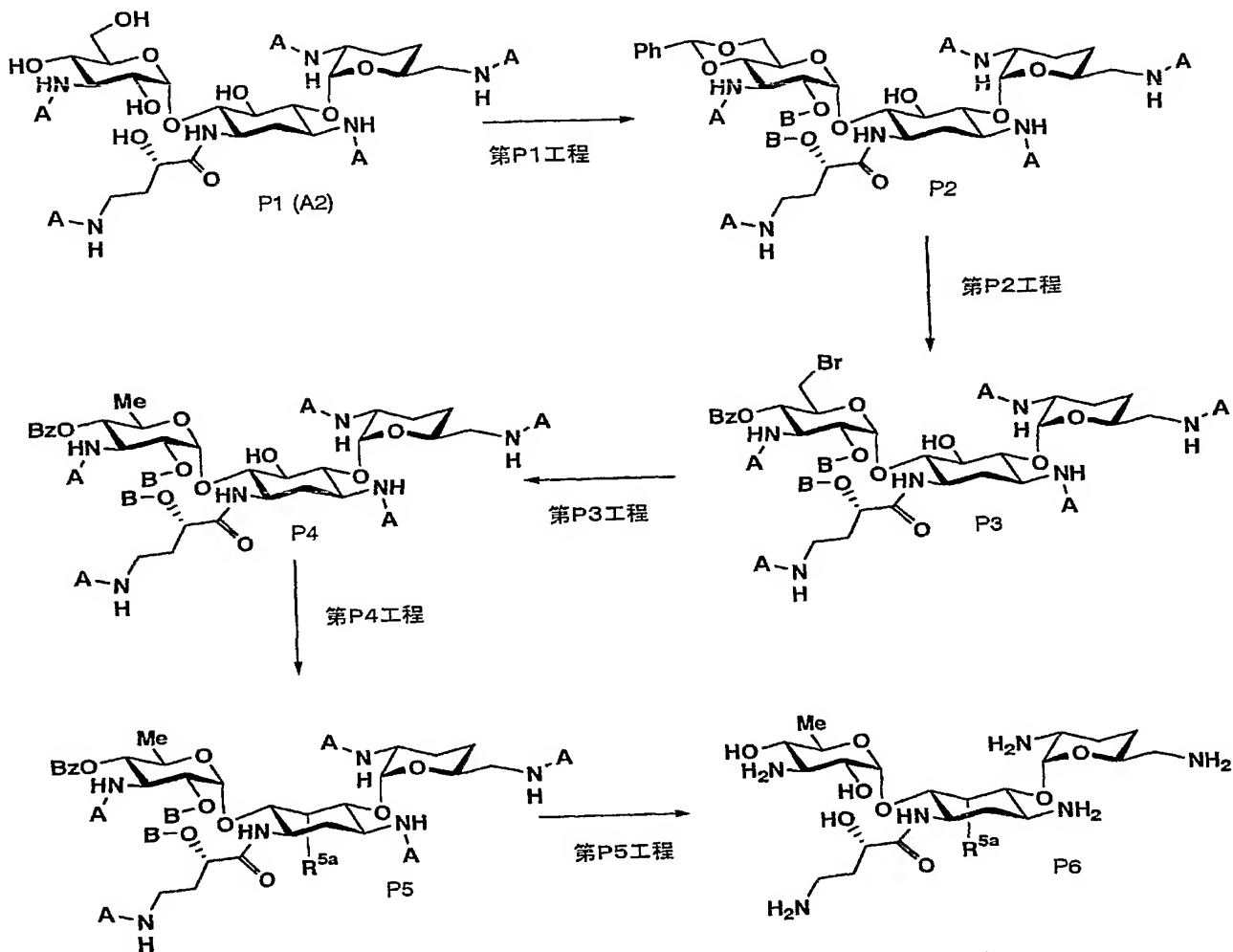
### P法

P法は、一般式(P1)で表される化合物の6"位水酸基を還元し、次いで5位アキシ

アルに置換基  $R^{5a}$  を導入することにより、一般式 (P 6) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式 (P 1) で表される化合物は、前述の A 法の第 A 1 工程に従い製造することができる。

## 【化 2 2】

## P 法



## 【0256】

## 第P1工程

第P1工程は、一般式 (P 1) で表される化合物の5位を除く水酸基に保護基を導入する工程である。この工程は、酸存在下、一般式 (P 1) で表される化合物と  $PhCH(O R^{06})_2$  (ここで  $R^{06}$  はメチル基、エチル基を表す) とを反応させ4''位、6''位を保護し、次いで塩基存在下、 $B_2O$ あるいは $BCl$  (Bはアセチル基、ベンゾイル基を表す) と反応させ2''位、2'''位を保護することにより達成される。

## 【0257】

4''位、6''位保護工程で使用される溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、塩酸などが挙げられ、好ましくは、p-トルエンスルホン酸である。反応温度は0℃～10℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0258】

2''位、2'''位保護工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンであ

る。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0259】

##### 第P2工程

第P2工程は、一般式(P3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(P2)で表される化合物とハロゲン化剤とを反応させることにより達成される。本工程で使用される溶媒としては、好ましくは、四塩化炭素である。使用されるハロゲン化剤としてはN-ブromoコハク酸イミドである。反応温度は20℃～60℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0260】

##### 第P3工程

第P3工程は、一般式(P4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、遊離基開始剤の存在下、一般式(P3)で表される化合物と還元剤とを反応させるかあるいは接触水素還元することにより達成される。

#### 【0261】

本工程において使用される還元剤としては、例えば水素化トリ-n-ブチルスズ、水素化ジ-n-ブチルスズ、水素化トリエチルスズ、水素化トリフェニルスズなどが挙げられ、好ましくは、水素化トリ-n-ブチルスズである。使用される遊離基開始剤としてはアゾビスイソブチルニトリルが挙げられる。使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられ、好ましくは、ジオキサンである。反応温度は20℃～120℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0262】

接触水素還元で使用される触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などが挙げられ、好ましくは、パラジウム-炭素である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は10℃～30℃であり、反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0263】

##### 第P4工程

第P4工程は、一般式(P4)で表される化合物の5位水酸基に脱離基を導入し、次いで置換反応することにより一般式(P5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(P4)で表される化合物と $W SO_2 Cl$  (ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)とを反応させ5位に置換スルホニルオキシ基を有する化合物を合成し、次いで得られた化合物と $R^{5a}M$  (ここで $R^{5a}$ はアセトキシ基、アジド基、クロル原子、ブrom原子、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、フェニル基、ビニル基、アミノ基またはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、Mはリチウム、ナトリウム、セシウム、水素原子を表す)とを反応させることにより達成される。

#### 【0264】

脱離基の導入工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常0℃～30℃で行われる。反応時間は1～24時間である。

#### 【0265】

置換反応の工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で

行われる。反応時間は 1 ～ 12 時間である。

【0266】

第 P5 工程

第 P5 工程は、一般式 (P5) で表される化合物の保護基を除去し、一般式 (P6) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 A8 工程と同様の条件で行うことができる。

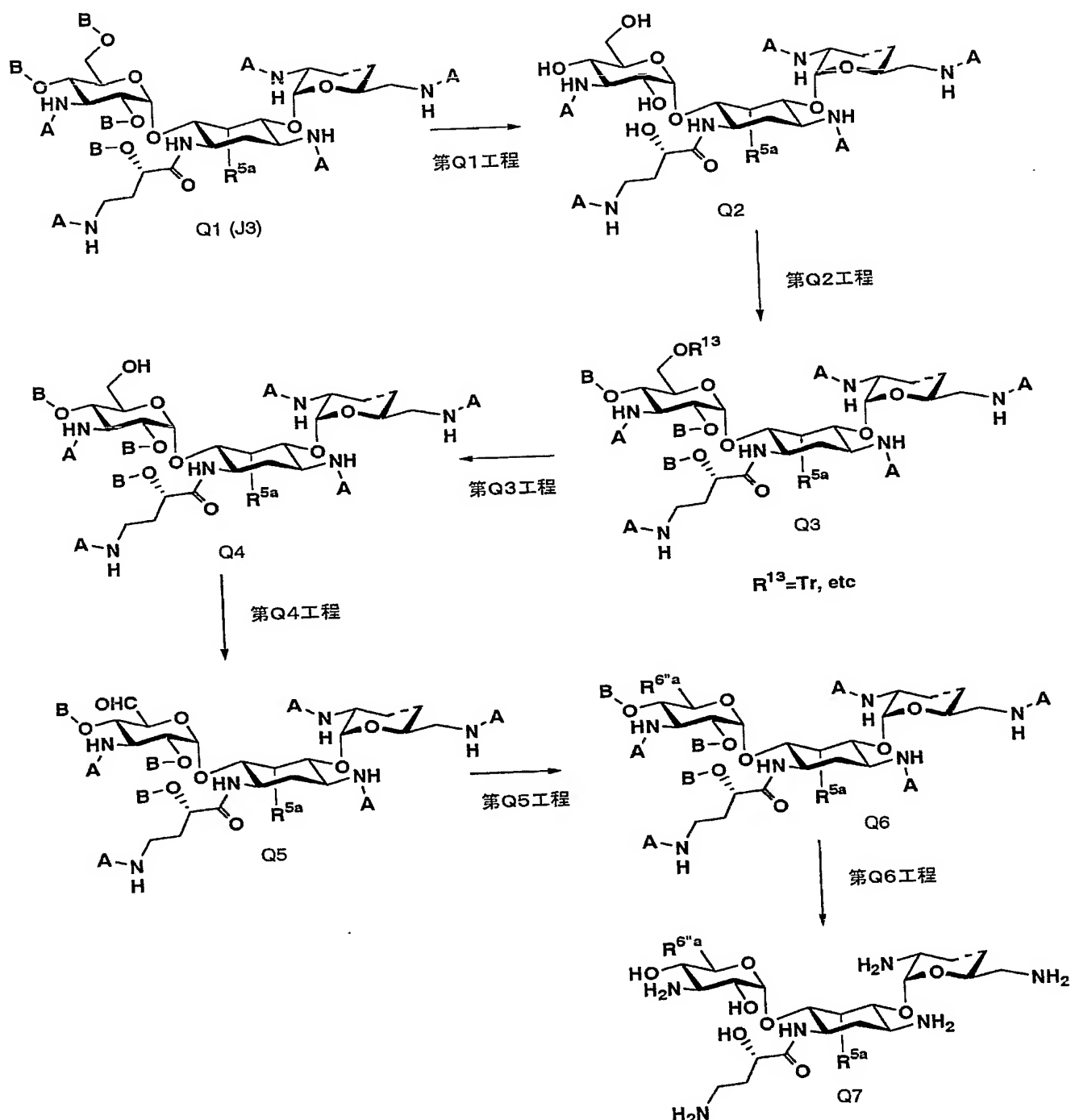
【0267】

Q 法

Q 法は、一般式 (Q1) で表される化合物の 6'' 位に側鎖  $R^{6''a}$  (ここで  $R^{6''a}$  は 2-アミノ-1-ヒドロキシエチル基を表す) を導入し、一般式 (Q7) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式 (Q1) で表される化合物は前述の J 法の第 J1 ～ J2 工程に従い製造することができる。

## 【化23】

## Q 法



## 【0268】

## 第Q1工程

第Q1工程は、一般式(Q1)で表される化合物の水酸基の保護基を除去する工程である。この工程は、一般式(Q1)で表される化合物と塩基とを反応させることにより達成される。本工程で使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルムおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶剤である。使用される塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ま

しくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $60^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 8 時間で行われる。

#### 【0269】

##### 第Q2工程

第Q2工程は、一般式 (Q2) で表される化合物の 6'' 位水酸基をトリフェニルメチル基あるいはシリル基で保護し、次いで残りの水酸基をアシル基で保護することにより、一般式 (Q3) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式 (Q2) で表される化合物と  $\text{R}^{13}\text{C1}$  ( $\text{R}^{13}$  はトリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基を表す) とを反応させ、次いで塩基存在下、 $\text{B}_2\text{O}$  あるいは  $\text{BC1}$  (B としてはアセチル基、ベンゾイル基を表す) と反応させることにより達成される。

#### 【0270】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は  $20^{\circ}\text{C}$  ~  $80^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は通常 2 ~ 10 時間である。

#### 【0271】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては 4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 12 時間である。

#### 【0272】

アシル基導入工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 8 時間である。

#### 【0273】

##### 第Q3工程

第Q3工程は、一般式 (Q3) で表される化合物の 6'' 位水酸基の保護基であるトリフェニルメチル基またはシリル基除去し、一般式 (Q4) で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式 (Q3) で表される化合物と、酸または塩基とを反応させることにより達成される。

#### 【0274】

トリフェニルメチル基の脱保護工程で使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、水などが挙げられ、好ましくは、ジエチルエーテルである。使用される酸としてはギ酸、酢酸、などが挙げられ、好ましくは、ギ酸である。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 8 時間である。

#### 【0275】

シリル基の脱保護工程で使用される溶媒としては好ましくは、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどである。使用される脱保護の試薬としてはテトラブチルアンモニウムフルオライド、フッ化水素-ピリジン、フッ化水素-トリエチルアミン、フッ化水素などである。反応温度は  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $30^{\circ}\text{C}$  で行われる。反応時間は 1 ~ 12 時間である。

#### 【0276】

##### 第Q4工程

第Q4工程は、一般式 (Q4) で表される化合物の 6'' 位水酸基をアルデヒドに酸化する工程である。この工程は、一般式 (Q3) で表される化合物と酸化剤を反応させること



により達成される。

#### 【0277】

本工程で使用される溶媒としては、好ましくは、ピリジンである。使用される酸化剤としてはジメチルスルホキシド、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび水素供与体である。ここで、水素供与体としてはリン酸、トリフルオロ酢酸が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は6～24時間である。

#### 【0278】

##### 第Q5工程

第Q5工程は、一般式(Q6)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(Q5)で表される化合物とニトロメタンを塩基存在下反応させ、次いで生成するニトロ体と還元剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0279】

ニトロメタンとの反応工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶媒である。使用される塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、tert-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0280】

還元工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いられるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒または鉄が挙げられ、一般式(Q5)で表される化合物の点線が単結合を表す場合には、水素および酸化白金が好ましく、点線が二重結合を表す場合には鉄が好ましい。使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸またはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は0℃～30℃であり、反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0281】

##### 第Q6工程

第Q6工程は、一般式(Q6)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(Q7)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

#### 【0282】

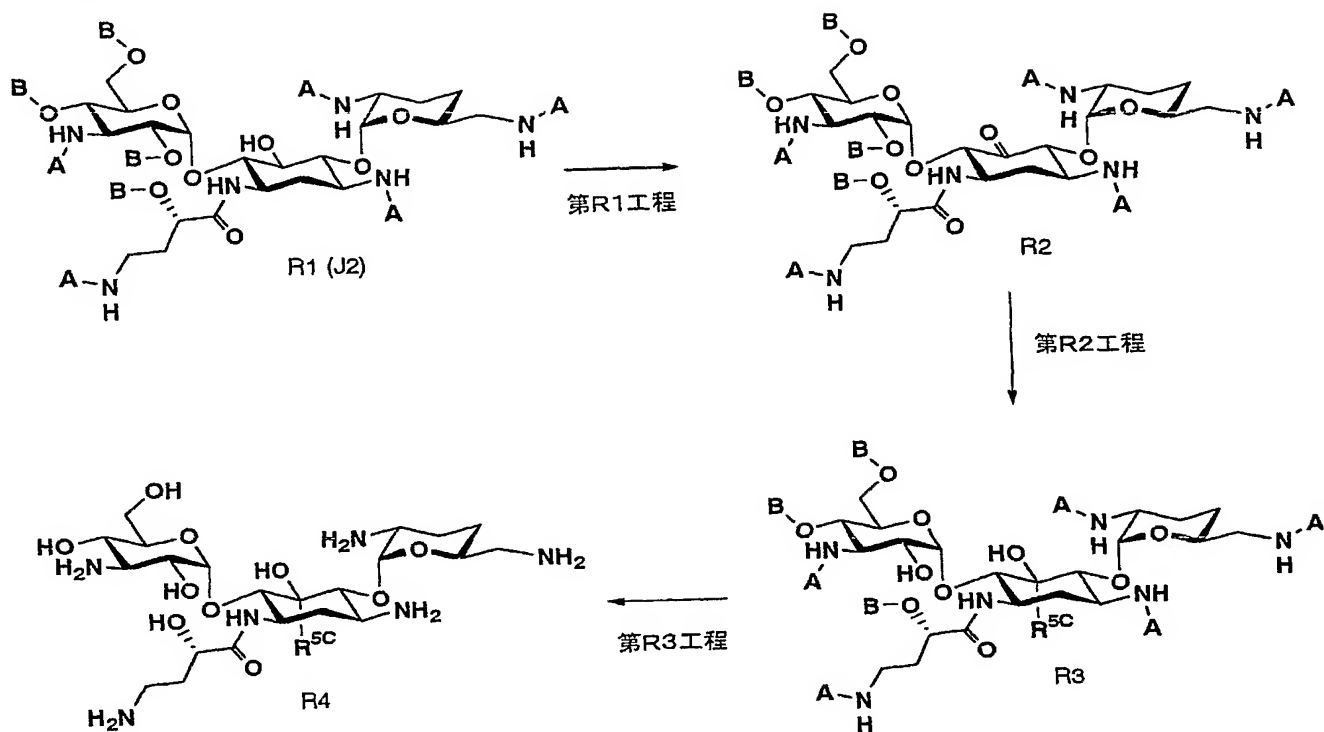
本発明の第二の態様による一般式(II)で表される化合物は、以下のRの方法に従って製造することができる。

##### R法

R法は、一般式(R1)で表される化合物の5位アキシアルに置換基を導入し、一般式(R4)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(R1)で表される化合物は前述のJ法の第J1工程に従い製造することができる。

## 【化 24】

## R 法



## 【0283】

## 第R1工程

第R1工程は、一般式(R2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(R1)で表される化合物と酸化剤とを反応させることにより達成される。本工程で使用される酸化剤としては、好ましくは、ジメチルスルホキシドと無水酢酸の組み合わせである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は48～72時間である。

## 【0284】

## 第R2工程

第R2工程は、一般式(R3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(R2)で表される化合物と $R^{07}MgX$ （ここで $R^{07}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基を表し、Xはハロゲンを表す）とを反応させるか、またはジアゾメタンと反応させ、次いで得られたエポキシ体と $NaN_3$ 、 $R^{08}NH_2$ （ここで $R^{08}$ は $C_{1-6}$ のアルキル基（このアルキル基の1以上の水素原子はアミノ基、水酸基で置換されていてもよい）、アラルキル基を表す）、 $R^{09}ONa$ （ここで、 $R^{09}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を表す）とを反応させることにより達成される。 $NaN_3$ との反応で得られたアジド体は、さらに還元剤と反応させることによりアミノ体に変換することができる。

## 【0285】

$R^{07}MgX$ との反応工程で使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランである。反応温度は-40℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0286】

ジアゾメタンとの反応工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、塩化メチレン、ジクロロエタンなどが挙げられ、好ましくは、メタノールである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～4時間である。

## 【0287】

$\text{NaN}_3$ 、 $\text{R}^{08}\text{NH}_2$ 、 $\text{R}^{09}\text{ONa}$ との反応工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は $0^\circ\text{C}$ ～ $80^\circ\text{C}$ で行われる。反応時間は1～12時間である。

## 【0288】

アジド体を還元する工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの水素接触水素還元触媒を挙げることができ、好ましくは、水素およびパラジウム-炭素である。溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は $10^\circ\text{C}$ ～ $30^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常1～8時間である。

## 【0289】

第R3工程

第R3工程は、一般式(R3)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(R4)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

## 【0290】

本発明の第三の態様による一般式(III)で表される化合物は、以下のS～Xの方法に従って製造することができる。

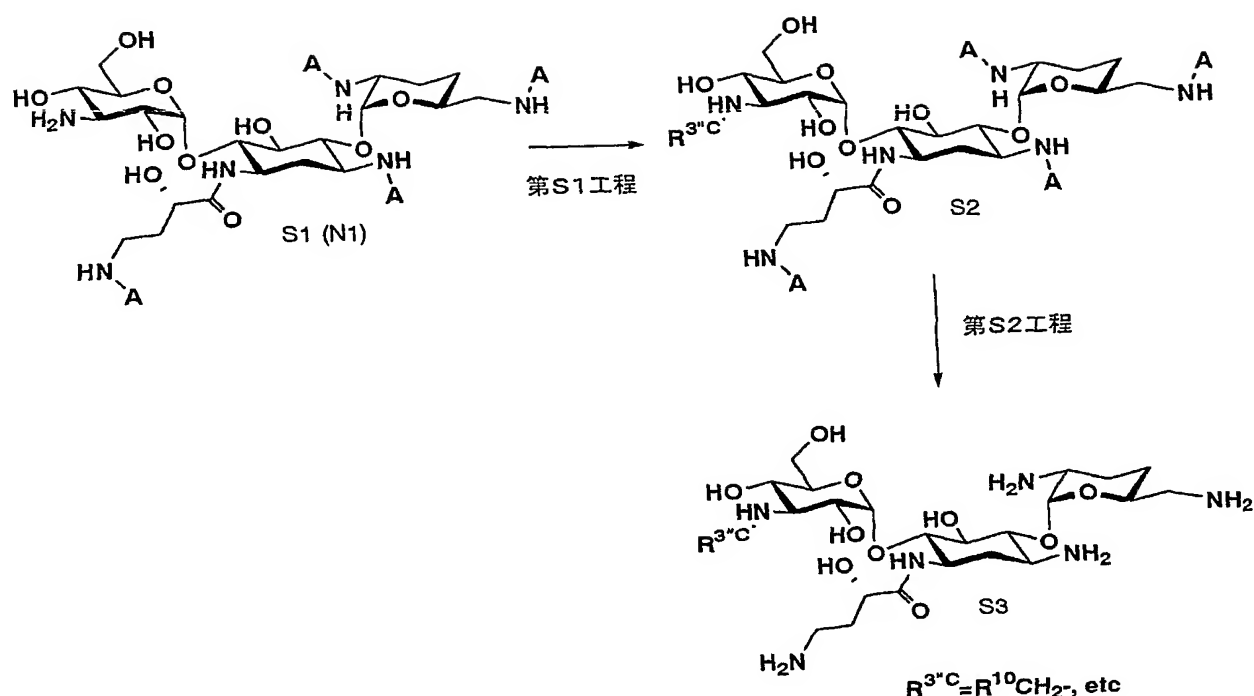
## 【0291】

S法

S法は、一般式(S1)で表される化合物の3"位に置換基 $\text{R}^{3''}$ を導入し、一般式(S3)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。これらの製造法について、各工程毎にその詳細を説明する。また、一般式(S3)で表される化合物は、前述の一般式(N4)で表される化合物の保護基を除去することによっても製造することができる。

【化 25】

## S 法



【0292】

## 第S1工程

第S1工程は、一般式(S1)で表される化合物の3''位アミノ基に置換基 $R^{3''}C$ を導入し、一般式(S2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、還元剤の存在下、一般式(S1)で表される化合物と $R^{10}CHO$ (ここで $R^{10}$ は $C_{1-9}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は水酸基で置換されていてもよい)、アリール基、アラルキル基を表す)とを反応させるか、塩基の存在下、 $R^{14}X$ (ここで、 $R^{14}$ は $C_{1-10}$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、 $OR^{15}$ (ここで、 $R^{15}$ は、トリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、テトラヒドロピラニル基を表す)で置換されていてもよい)、またはアラルキル基を表す)と反応させるか、またはホルムイミドイル基、アミノ基を導入するためにそれぞれイミドイル化剤、アミノ化剤を反応させることにより達成される。

【0293】

$R^{10}CHO$ との反応工程において使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。反応温度は $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1~8時間である。

【0294】

$R^{14}X$ との反応工程において使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、水、またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドと水との混合溶媒である。使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムである。

反応温度は、20～80℃で行われる。反応時間は1～16時間である。

#### 【0295】

ホルムイミドイル基導入工程で使用されるイミドイル化剤としては、好ましくは、イミデート塩酸塩、 $\text{EtOCH}=\text{NH} \cdot \text{HCl}$ である。使用される溶媒としては、塩化メチレン、ジクロロエタン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好ましくは、メタノールである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0296】

アミノ基導入工程で使用されるアミノ化剤としては、好ましくは、1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオシュードウレアである。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。使用される塩基としてはトリエチルアミンであり、添加剤としては塩化水銀が挙げられる。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0297】

#### 第S2工程

第S2工程は、一般式(S2)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(S3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は、前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

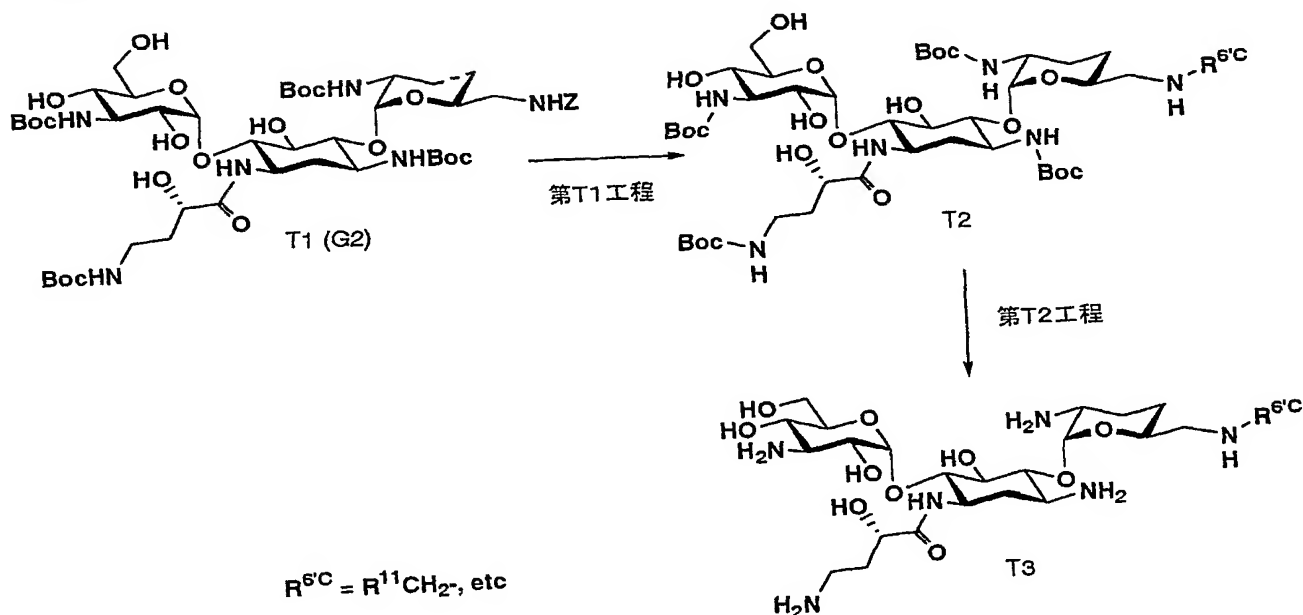
#### 【0298】

#### T法

T法は、一般式(T1)で表される化合物の6'位に置換基 $\text{R}^{6'}$ を導入し、一般式(T4)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。一般式(T1)で表される化合物は、前述のG法の第G1工程に従い製造することができる。

#### 【化26】

#### T法



#### 【0299】

#### 第T1工程

第T1工程は、一般式(T2)で表される化合物を製造する工程である。はじめに6'位の保護基を除去し、次いで還元剤の存在下、一般式(T1)で表される化合物と $\text{R}^{11}\text{CHO}$ (ここで $\text{R}^{11}$ は $\text{C}_1 - 5$ アルキル基(このアルキル基の1以上の水素原子は、tert-ブトキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基などで保護された

アミノ基で置換されていてもよい)、アリール基を表す)とを反応させるか、また、ホルムイミドイル基およびアミジノ基を導入する場合には、それぞれホルムイミドイル化剤、アミジノ化剤を反応させることにより達成される。

#### 【0300】

$R^{11}CHO$ との反応工程で使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。使用される還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。反応温度は $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0301】

ホルムイミドイル基導入工程で使用されるイミドイル化剤としては、好ましくは、イミデート塩酸塩、 $EtOCH=NH \cdot HCl$ である。使用される溶媒としては、塩化メチレン、ジクロロエタン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好ましくは、メタノールである。反応温度は $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0302】

アミジノ基導入工程で使用されるアミジノ化剤としては、好ましくは、1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオシュードウレアである。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。使用される塩基としてはトリエチルアミンであり、添加剤としては塩化水銀が挙げられる。反応温度は $0^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ で行われる。反応時間は1～6時間である。

#### 【0303】

##### 第T2工程

第T2工程は、一般式(T2)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(T3)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

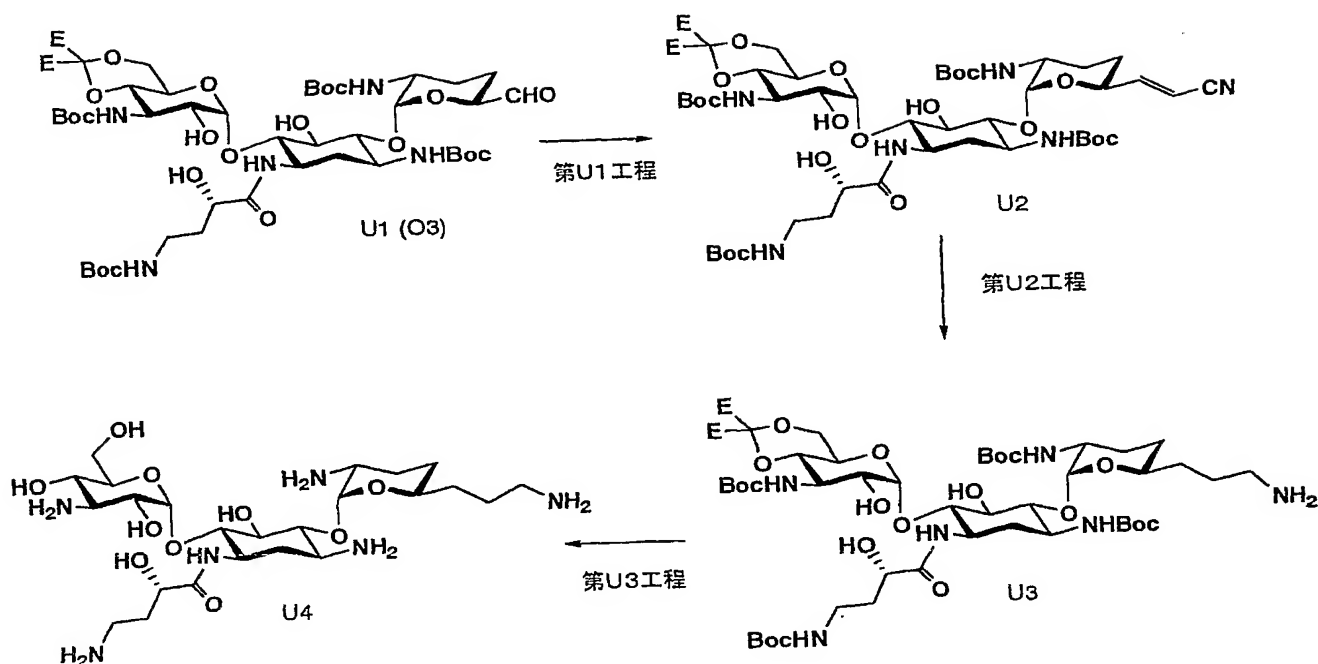
#### 【0304】

##### U法

U法は、一般式(U1)で表される化合物の6'位に側鎖を導入し、一般式(U4)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(U1)で表される化合物は前述のO法の第O1～O2工程に従い製造することができる。

## 【化27】

## U法



## 【0305】

## 第U1工程

第U1工程は、一般式(U2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(U1)で表される化合物と $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$ とを反応させるか、あるいは塩基存在下、 $(\text{EtO})_2\text{P}(0)\text{CH}_2\text{CN}$ とを反応させることにより達成される。

## 【0306】

$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCN}$ との反応工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが挙げられ、好ましくは、クロロホルムである。反応温度は $20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ で行われる。反応時間は1~24時間である。 $(\text{EtO})_2\text{P}(0)\text{CH}_2\text{CN}$ との反応工程で使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランである。使用される塩基としては水素化ナトリウム、水素化カリウム、 $\text{tert-BuOK}$ などが挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムである。反応温度は $0^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ で行われる。反応時間は1~8時間である。

## 【0307】

## 第U2工程

第U2工程は、一般式(U3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(U2)で表される化合物と還元剤とを反応させることにより達成される。本工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒が挙げられ、好ましくは、水素および酸化白金である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は $10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常1~8時間である。

## 【0308】

## 第U3工程

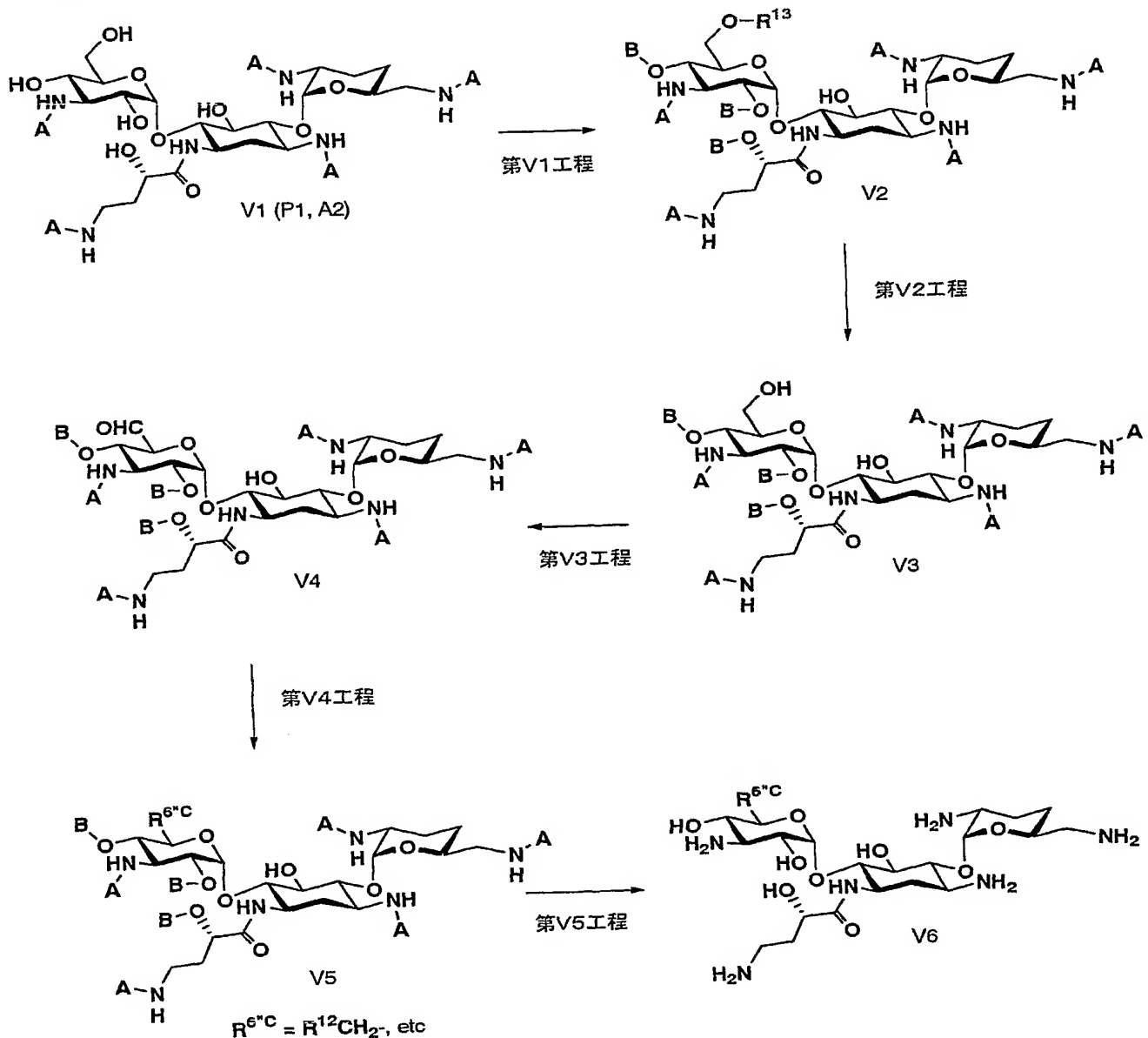
第U3工程は、一般式(U3)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(U4)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は、前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

【0309】

V法

V法は、一般式(V1)で表される化合物の6''位に側鎖を導入し、一般式(V6)で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式(V1)で表される化合物は前述のA法の第A1工程に従い製造することができる。

【化28】

**V法**

【0310】

第V1工程

第V1工程は、一般式(V1)で表される化合物の6''位水酸基をトリフェニルメチル基あるいはシリル基で保護し、次いで残りの水酸基をアシル基で保護することにより、一般式(V2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、塩基の存在下、一般式(V1)で表される化合物とR<sup>13</sup>Cl (R<sup>13</sup>はトリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基を表す)とを反応させ、次いで塩基存在下、B<sub>2</sub>OあるいはBCl (Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す)と反応させることにより達成される。



## 【0311】

トリフェニルメチル基導入工程で使用される溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、ピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は20℃～80℃で行われる。反応時間は通常2～10時間である。

## 【0312】

シリル基導入工程で使用される溶媒としては、好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンなどである。塩基としては4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

## 【0313】

アシル基導入工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0314】

第V2工程

第V2工程は、一般式(V2)で表される化合物の6"位水酸基の保護基であるトリフェニルメチル基あるいはシリル基を除去し、一般式(V3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(V2)で表される化合物と酸あるいは塩基とを反応させることにより達成される。

## 【0315】

トリフェニルメチル基の脱保護工程で使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、水などが挙げられ、好ましくは、ジエチルエーテルである。使用される酸としてはギ酸、酢酸、などが挙げられ、好ましくは、ギ酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

## 【0316】

シリル基の脱保護工程で使用される溶媒としては好ましくは、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどである。使用される脱保護の試薬としてはテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素-ピリジン、フッ化水素-トリエチルアミン、フッ化水素などである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

## 【0317】

第V3工程

第V3工程は、一般式(V3)で表される化合物の6"位水酸基をアルデヒドに酸化する工程である。この工程は、一般式(V3)で表される化合物と酸化剤を反応させることにより達成される。本工程で使用される溶媒としては、好ましくは、ピリジンである。使用される酸化剤としてはジメチルスルホキシド、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび水素供与体の組み合わせである。ここで、水素供与体としてはリン酸、トリフルオロ酢酸が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は6～24時間である。

## 【0318】

第V4工程

第V4工程は、一般式(V5)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(V4)で表される化合物とニトロメタンを塩基存在下反応させ、次いで生成するニトロ体と還元剤とを反応させることにより達成されるか、または、一般式(V4)で表される化合物と $R^{12}NH_2$ （ここで $R^{12}$ は $C_1 - 6$ アルキル基（このアルキル基の1以上

の水素原子は *tert*-ブトキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基などで保護されたアミノ基で置換されていてもよい)を表す) またはモルホリンとを還元剤の存在下反応させることにより達成される。

#### 【0319】

ニトロメタンとの反応工程で使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、*tert*-ブチルアルコール、塩化メチレン、ジクロロエタンおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、メタノールと塩化メチレンの混合溶媒である。使用される塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*tert*-BuOKなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウムメトキシドである。反応温度は 0℃～30℃で行われる。反応時間は 1～6 時間である。次の還元工程で使用される還元剤としては、水素およびパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒が挙げられ、好ましくは、水素および酸化白金である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は 10℃～30℃であり、反応時間は通常 1～8 時間である。

#### 【0320】

アミノ化合物との反応工程で使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。使用される溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒などが挙げられ、好ましくは、メタノールとジオキサンの混合溶媒である。反応温度は 0℃～30℃で行われる。反応時間は 1～8 時間である。

#### 【0321】

#### 第 V 5 工程

第 V 5 工程は、一般式 (V 5) で表される化合物の保護基を除去し、一般式 (V 6) で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第 A 8 工程と同様の条件で行うことができる。

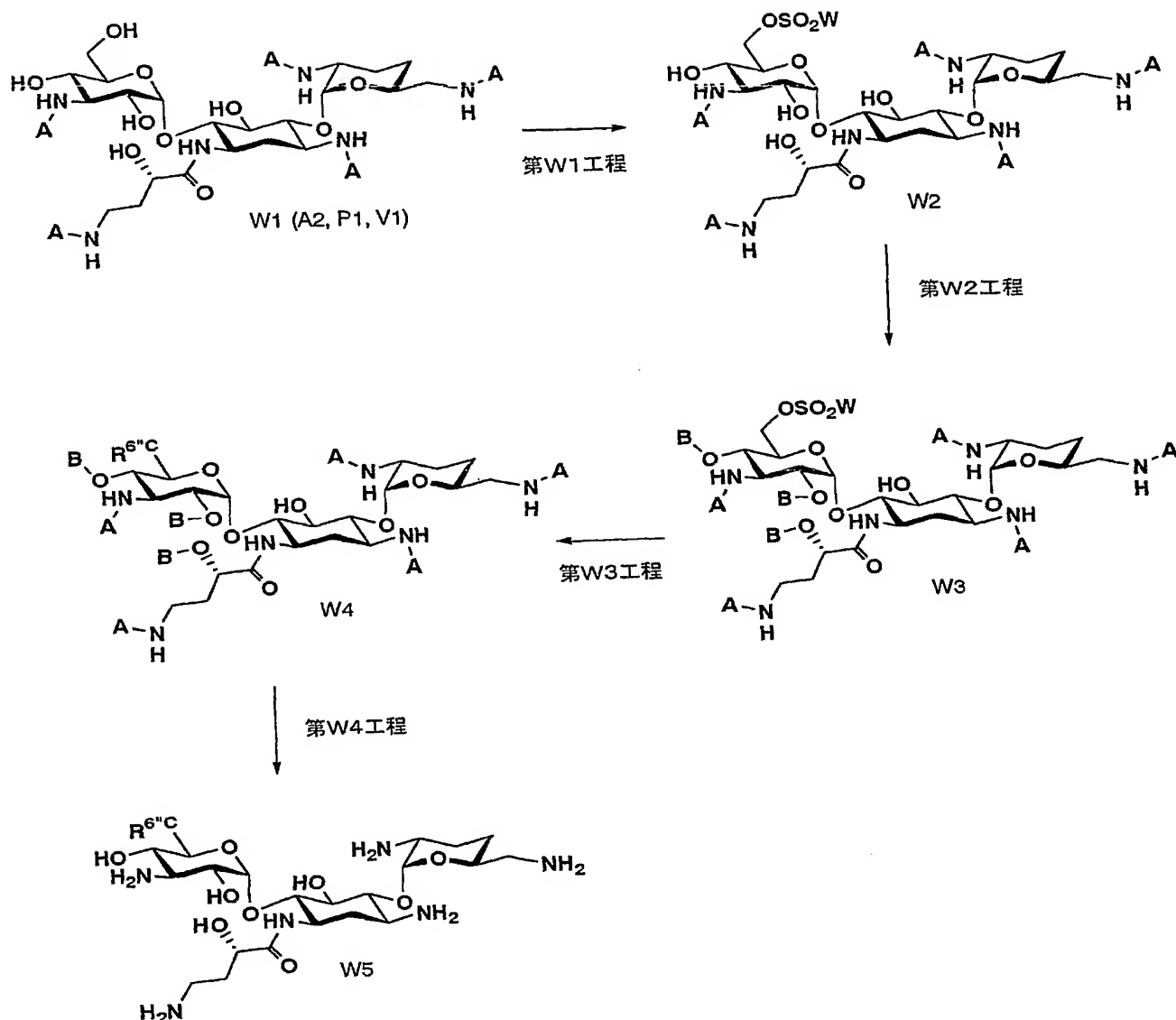
#### 【0322】

#### W 法

W 法は、一般式 (W 1) で表される化合物の 6" 位に側鎖を導入し、一般式 (W 5) (ここで R<sup>6"</sup> はアジドメチル基、アミノメチル基を表す) で表される化合物を製造する方法であり、以下に示す工程を経て製造される。出発原料である一般式 (W 1) で表される化合物は前述の A 法の第 A 1 工程に従い製造することができる。

【化29】

## W法



【0323】

## 第W1工程

第W1工程は、一般式(W2)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(W1)で表される化合物と $\text{WSO}_2\text{Cl}$  (ここでWはメチル、フェニル、p-トリル基を表す)を反応させることにより達成される。

【0324】

本工程で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどを挙げることができ、好ましくは、塩化メチレンである。使用される塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができ、好ましくは、4-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は通常 $0^\circ\text{C}$ ~ $30^\circ\text{C}$ で行われる。反応時間は1~24時間である。

【0325】

## 第W2工程

第W2工程は、一般式(W2)で表される化合物の2''位、4''位、2'''位水酸基に保護基を導入し、一般式(W3)で表される化合物を製造する工程である。この工程は

、塩基存在下、一般式(W2)で表される化合物とB<sub>2</sub>OあるいはBC1(Bとしてはアセチル基、ベンゾイル基を表す)と反応させることにより達成される。

#### 【0326】

本工程で使用される溶媒としては、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。使用される塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは、ピリジンである。反応温度は0℃～30℃で行われる。反応時間は1～8時間である。

#### 【0327】

##### 第W3工程

第W3工程は、一般式(W4)で表される化合物を製造する工程である。この工程は、一般式(W3)で表される化合物とナトリウムアジドとを反応させ、次いで生成するアジド体と還元剤とを反応させることにより達成される。

#### 【0328】

アジド化工程で使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は60℃～90℃で行われる。反応時間は1～12時間である。

#### 【0329】

還元工程で使用される還元剤としては、水素とともに用いるパラジウム-炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、酸化白金などの接触水素還元触媒を挙げられ、好ましくは、水素およびパラジウム-炭素である。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶剤と水との混合溶剤である。反応温度は10℃～30℃であり、反応時間は通常1～8時間である。

#### 【0330】

##### 第W4工程

第W4工程は、一般式(W4)で表される化合物の保護基を除去し、一般式(W5)で表される化合物を製造する工程である。保護基の除去は前述の第A8工程と同様の条件で行うことができる。

#### 【0331】

##### 塩

本発明による化合物は、塩として存在することができる。その塩としては例えば薬学的に許容な非毒性塩が挙げられる。それらの塩の具体例としてはフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸のようなハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩のような無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、蟻酸、リンゴ酸のようなカルボン酸塩、アルギニン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸のようなアミノ酸塩、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸塩等が挙げられ、好ましい例としては硫酸塩などの無機酸塩である。

#### 【0332】

##### 溶媒和物

また、本発明による化合物は、その溶媒和物として存在することができる。好ましい溶媒和物としては、水和物、エタノール和物が挙げられる。

#### 【0333】

##### 抗菌作用

本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物は、感染症の起因菌(MRSA、黄色ブドウ球菌、大腸菌、および緑膿菌等)に対して優れた抗菌活性を有し、したがって、抗菌剤、とりわけ、抗MRSA剤として用いることができる。したがって、本発明による別の態様によれば、抗菌剤の製造のための、本発明による化

合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

#### 【0334】

##### 医薬

本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物は、医薬としても利用することができる。具体的には、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物は、感染症の予防または治療に用いることができる。感染症としては、例えば、院内感染症、日和見感染症、を挙げることができ、さらに具体的には、皮膚化膿疾患、中耳炎、結膜炎、肺炎、敗血症、腸炎（食中毒を含む）等を挙げることができる。したがって、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる組成物、とりわけ、医薬組成物が提供される。さらに、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、感染症の予防または治療方法が提供される。また、本発明による別の態様によれば、医薬組成物の製造のための、本発明による化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

#### 【0335】

本発明による化合物および薬理学的に許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトを含め全ての哺乳動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ剤等の経口剤、軟膏剤等のいずれかの製剤形態に調整することができる。これらの製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、界面活性化剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等製剤用添加剤を用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース、またはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、ラノリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム、 $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、Tween 80 等が挙げられる。投与量は用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定される。

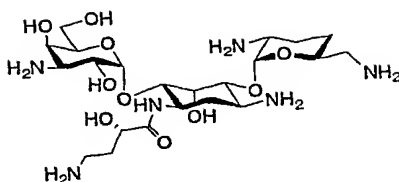
##### 【実施例】

#### 【0336】

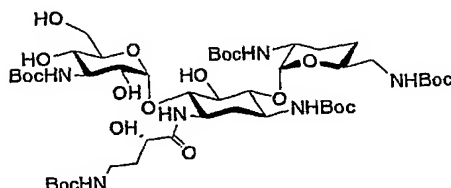
次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

以下の実施例において、アルベカシン、3, 2', 6'-トリ-N- $\alpha$ -ブトキシカルボニル-4''-N-p-メトキシベンジルオキシカルボニルアルベカシンおよび3, 2', 6'-トリ-N- $\alpha$ -ブトキシカルボニル-3''-トリフルオロアセチル-ジベカシンは、特開昭55-164696号公報に記載の方法に従って合成したものである。また、2', 3, 6'-トリ-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-3''-N-トリフルオロアセチル-3', 4'-ジデヒドロジベカシンとは、3', 4'-ジデヒドロジベカシンを用いて、特開昭55-164696号公報の方法に従って合成したものである。また、2', 3, 6'-トリ-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-3''-N-トリフルオロアセチル-3', 4'-ジデヒドロジベカシンとは、3', 4'-ジデヒドロジベカシンを用いて、特開昭55-164696号公報の方法に従って合成したものである。また、3', 4'-ジデヒドロアルベカシンとは、特公昭63-10719号公報記載の方法に従って合成したものである。また、3, 2', 6', 3''-テトラ-N- $\alpha$ -ブトキシカルボニル-3', 4'-ジデヒドロ-4''-p-メトキシベンジルオキシカルボニルアルベカシンとは、特開昭55-81897号公報の方法に従って合成したものである。

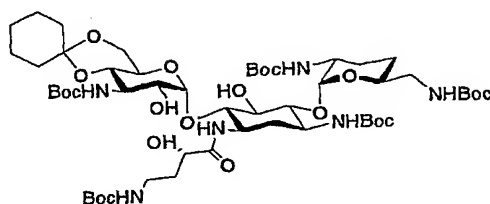
#### 【0337】

実施例 15, 4''-ジエピアルベカシン【化 30】【0338】製造工程 1-(a)

アルベカシン 100 g を 450 mL の水に溶かした溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド 900 mL を加え、氷浴下でジ-tert-ブチルジカルボネート 250 g を加えて、室温にて一夜攪拌した。この反応液に酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液を濃縮乾固し、固体として下記の化合物 188 g を得た。

【化 31】【0339】製造工程 1-(b)

製造工程 1-(a) にて得た上記の化合物 40 g を、N,N-ジメチルホルムアミド 360 mL に溶解し、1, 1-ジメトキシシクロヘキサン 11.6 mL および p-トルエンスルホン酸一水和物 1.3 g を加え、50℃、46~48 mbar にて、5 時間反応させた。この溶液に酢酸エチルを加えた後、水で洗浄し、濃縮乾固して、下記の化合物 45 g を得た。

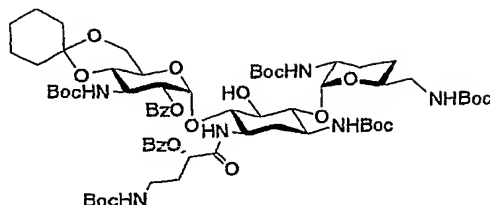
【化 32】

FABMS: m/z 1155 [M+Na]<sup>+</sup>, 1171 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0340】製造工程 1-(c)

製造工程 1-(b) にて得た上記の化合物 25 g をピリジン 500 mL に溶解し、内温 4~6℃ にてベンゾイルクロライドを 20 分掛けて滴下した。この溶液の内温を 4~6℃ に保ちながら 2 時間攪拌した後、室温まで昇温し、1 時間攪拌した。この溶液に水 0.75 mL を加えた後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固して、下記の化合物 30 g を得た。

## 【化33】



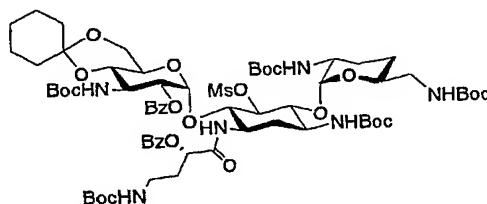
FABMS:  $m/z$  1363  $[M+Na]^+$ , 1379  $[M+K]^+$ 。

## 【0341】

## 製造工程 1-(d)

製造工程 1-(c) にて得た上記の化合物 11.6 g を、塩化メチレン 150 mL に溶解し、室温で 4-ジメチルアミノピリジン 18 g を加え、氷浴下メシルクロライド 4.5 mL を加え、さらに氷浴下で 1 時間撹拌した後、室温まで昇温して 4 時間撹拌した。この反応液に、氷浴下で水 100 mL を加え、塩化メチレン 240 mL を加えた。この溶液を、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2)にて精製し、下記の化合物 7.4 g を得た。

## 【化34】

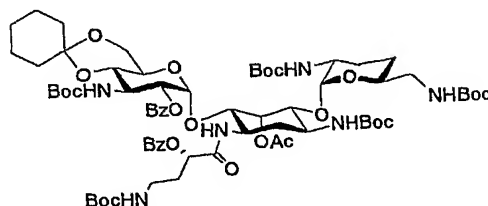


## 【0342】

## 製造工程 1-(e)

製造工程 1-(d) にて得た上記の化合物 6.0 g を、N,N-ジメチルホルムアミド 60 mL に溶解した。この溶液に、検体乾燥機にて 120℃ で 2 時間乾燥させた酢酸セシウム 6.4 g を加え、100℃ で 2 時間反応させた。この溶液を室温まで冷やし、減圧濃縮した。残渣に塩化メチレン 300 mL を加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。得た溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1~2:3)にて精製し、下記の化合物 4.6 g を得た。

## 【化35】



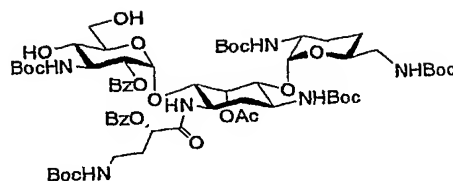
FABMS:  $m/z$  1405  $[M+Na]^+$ , 1421  $[M+K]^+$ 。

## 【0343】

## 製造工程 1-(f)

製造工程 1-(e) にて得た上記の化合物 1.13 g を、塩化メチレン 40 mL、メタノール 4 mL の混合溶液に溶解し、90% トリフルオロ酢酸水溶液 4 mL を加えて 1 時間撹拌した。この反応液に水 20 mL を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、下記の化合物 1.03 g を得た。

## 【化36】

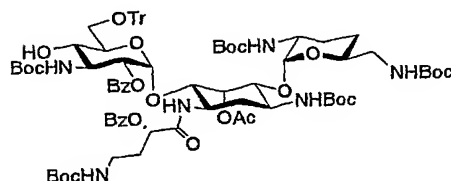


## 【0344】

## 製造工程 1-(g)

製造工程 1-(f) にて得た上記の化合物 1.03 g を、ピリジン 8 mL に溶解し、トリフェニルメチルクロリド 0.56 g を加えて 60℃ で 1 晩攪拌した。この反応後、メタノール 0.15 mL を加えて 1 時間攪拌した。この反応液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、下記の化合物 0.99 g を得た。

## 【化37】



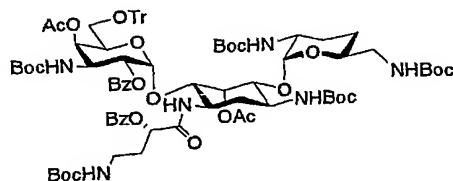
FABMS:  $m/z$ : 1567  $[M+Na]^+$ 。

## 【0345】

## 製造工程 1-(h)

製造工程 1-(g) にて得た上記の化合物 0.84 g を、塩化メチレン 8 mL にて溶解し、ピリジン 0.54 mL を加えた。-18℃ に冷却下、この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.24 mL を加え、-5℃ にて 2 時間攪拌した。この反応液にメタノールを 6 滴加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を氷水、飽和炭酸水素ナトリウム水、および 10% 硫酸水素カリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、さらにトルエンを加えて減圧濃縮した。得た残渣を N,N-ジメチルホルムアミド 9 mL に溶解した。この溶液に、検体乾燥機にて 120℃ で 2 時間乾燥させた酢酸セシウム 0.59 g を加え、室温で 2 時間反応させた。この反応液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、下記の化合物 0.93 g を得た。

## 【化38】



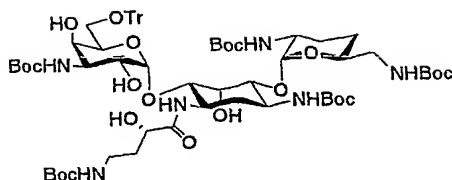
## 【0346】

## 製造工程 1-(i)

製造工程 1-(h) にて得た上記の化合物 0.92 g を、塩化メチレン 15 mL に溶解し、0.5 M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 5 mL を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液にドライアイスを加えて 30 分攪拌後、減圧濃縮し、下記の化合物 (0.72 g) を粗精製物として得た。



## 【化 39】



## 【0347】

## 製造工程 1 - (j)

製造工程 1 - (i) にて得た粗精製物 0.72 g に、90%トリフルオロ酢酸水 15 mL を加えて室温にて 1 晩攪拌した。この反応液に水 10 mL を加え、得た水層をジエチルエーテル 5 mL で 3 回洗浄し、水層をアンモニア水で pH 7 に中和し、さらに Bio-Rex 70 ( $\text{NH}_4^+$ , 110 mL, 100-200 mesh) で精製して、標題の化合物: 5, 4''-ジエピアルペカシン (0.16 g) を得た。

TSPMS:  $m/z$  553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

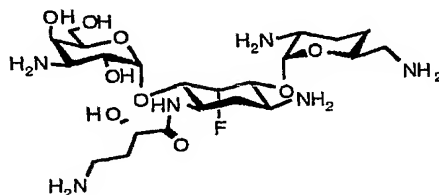
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3)$   $\delta$ : 1.54 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.93 (4H, m), 2.11 (1H, m), 2.22 (1H, ddd,  $J=4.4, 4.6, 12.9$  Hz), 2.85 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.17 (1H, dd,  $J=2.9, 10.7$  Hz), 3.41 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=2.4, 10.0$  Hz), 3.76 (1H, dd,  $J=3.9, 10.7$  Hz), 3.92 (2H, m), 4.00 (1H, dd,  $J=2.6, 10.5$  Hz), 4.02 (1H, m), 4.07 (1H, brd), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, dd,  $J=3.6, 9.2$  Hz), 4.46 (1H, m), 4.75 (1H, dd,  $J=2.3$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.27 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

## 【0348】

## 実施例 2

5-デオキシ-4''-エピ-5-エピフルオロアルペカシン

## 【化 40】

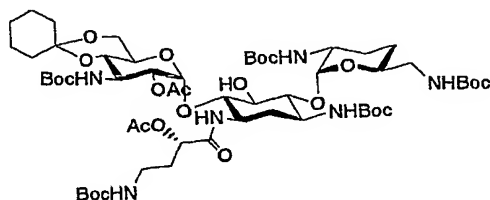


## 【0349】

## 製造工程 2 - (a)

実施例 1 の製造工程 1 - (b) にて得た化合物 2.5 g を、ピリジン 7.0 mL に溶解し、無水酢酸 3.0 mL を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、下記の化合物 1.9 g を得た。

## 【化 41】



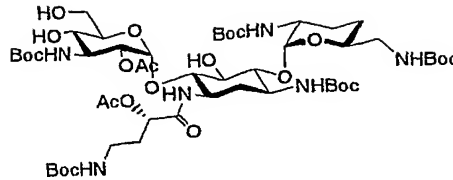
ESIMS:  $m/z$  1217  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0350】

## 製造工程 2 - (b)

製造工程 2 - (a) で得た上記の化合物 1.0 g を用いて、実施例 1 の製造工程 1 - (f) の方法に従い、下記の化合物 0.91 g を得た。

## 【化 4 2】

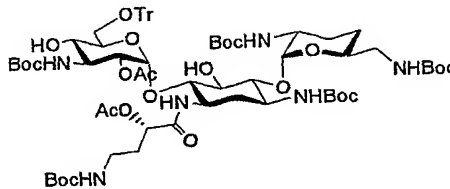
FABMS:  $m/z$ 1159  $[M+Na]^+$ 

## 【0351】

製造工程 2 - (c)

製造工程 2 - (b) で得た化合物 2. 4 g を用いて、製造工程 1 - (g) の方法に従い、下記の化合物 2. 2 g を得た。

## 【化 4 3】

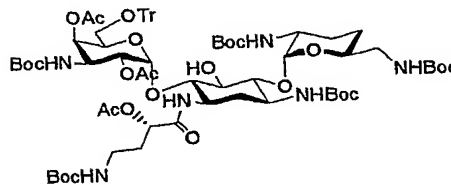
FABMS:  $m/z$ 1379  $[M+H]^+$ 。

## 【0352】

製造工程 2 - (d)

製造工程 2 - (c) で得た化合物 0. 74 g を用いて、実施例 1 - (h) の方法に従い、下記化合物 0. 25 g を得た。

## 【化 4 4】

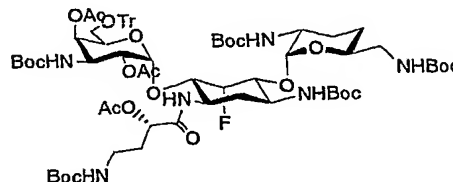
FABMS:  $m/z$ 1443  $[M+Na]^+$ 。

## 【0353】

製造工程 2 - (e)

製造工程 2 - (d) で得た化合物 0. 18 g を、塩化メチレン 5. 0 mL に溶解し、-50℃に冷却下、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) を 0. 058 mL 加えた後、室温で 3 時間攪拌した。その後、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 5 mL 加え、5 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、粗精製物として下記の化合物を得た。得た粗精製物は単離、精製することなく次の工程である製造工程 2 - (f) に用いた。

## 【化 4 5】



## 【0354】

製造工程 2 - (f)

製造工程 2 - (e) で得た粗精製物 170 mg を用いて、実施例 1 の製造工程 1 - (i)、(j) の方法に従い、標題の化合物：5-デオキシ-4''-エピ-5-エピフルオロアルベカシン (7. 3 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$ 555  $[M+H]^+$  ;

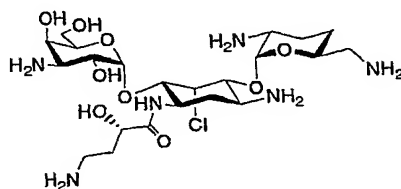
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3)$   $\delta$  : 1.88 (2H, m), 2.12 (4H, m), 2.20 (3H, m), 2.37 (1H, m), 2.52 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.23 (3H, m), 3.40 (1H, dd,  $J=3.0, 10.7$  Hz), 3.66 (1H, m), 4.03 (1H, dd,  $J=3.9, 10.7$  Hz), 4.03 (1H, dd,  $J=10.3, 27.1$  Hz), 4.18 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.38 (1H, dd,  $J=11.0, 27.3$  Hz), 4.52 (1H, m), 4.63 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 4.67 (1H, ddd,  $J=4.7, 11.0$  Hz), 5.43 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 5.52 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.88 (1H, d,  $J=52.2$  Hz)。

【0355】

### 実施例 3

5-デオキシ-4"-エピ-5-エピクロロアルベカシン

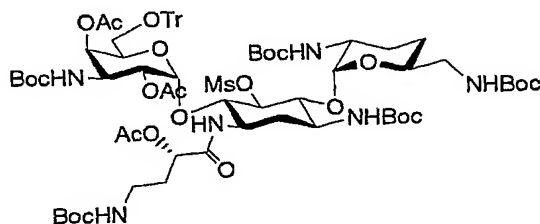
【化46】



### 製造工程 3-(a)

製造工程 2-(d) で得た化合物 0.28 g を用い、製造工程 1-(d) の方法に従い、下記の化合物 0.21 g を得た。

【化47】

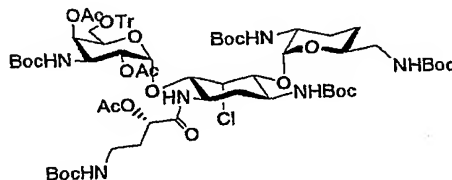


【0356】

### 製造工程 3-(b)

製造工程 3-(a) で得た化合物 0.21 g を用いて、実施例 1 の製造工程 1-(e) の方法に従い、酢酸セシウム代わりにリチウムクロライドを下記の化合物 0.13 g を得た。

【化48】



FABMS:  $m/z$ 1461  $[M+Na]^+$ , 1477  $[M+K]^+$ 。

【0357】

### 製造工程 3-(c)

製造工程 3-(b) で得た化合物 130 mg を用いて、製造工程 1-(i)、1-(j) の方法に従い、標題の化合物: 5-デオキシ-4"-エピ-5-エピクロロアルベカシン (14.0 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$ 571  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3)$   $\delta$  : 1.60 (2H, m), 1.92 (4H, m), 2.11 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.98 (3H, m), 3.16 (1H, dd,  $J=2.9, 10.7$  Hz), 3.52 (1H, m), 3.77 (1H, dd,  $J=3.9, 10.7$  Hz), 3.92 (3H, m), 4.02 (1H, m), 4.07 (1H, brd,  $J=2.9$  Hz), 4.24 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 4.67 (1H, ddd,  $J=4.7, 11.0$  Hz), 5.43 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 5.52 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.88 (1H, d,  $J=52.2$  Hz)。

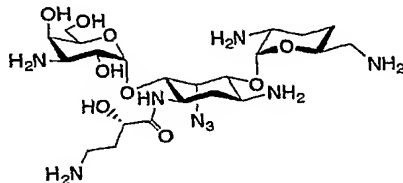
.1, 10.5 Hz), 4.33 (1H, m), 4.38 (1H, dd,  $J=3.6, 9.2$  Hz), 4.53 (1H, m), 5.10 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.23 (1H, brs,  $J=3.7$  Hz), 5.27 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0358】

実施例 4

5-デオキシ-4''-エピ-5-エピアジドアルベカシン

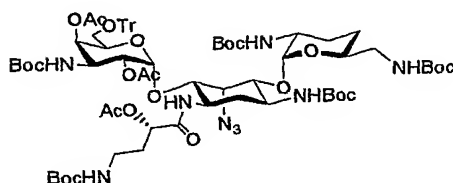
【化49】



製造工程 4-(a)

製造工程 3-(a) で得た化合物 100mg を用いて、製造工程 1-(e) の方法に従い、酢酸セシウム代わりにアジ化ナトリウムを用い、下記の化合物 57mg を得た。

【化50】



FABMS:  $m/z$  1446  $[M+H]^+$ 。

【0359】

製造工程 4-(b)

製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い、上記 4-(a) で得た化合物 (52mg) を用いて標題の化合物: 5-デオキシ-4''-エピ-5-エピアジドアルベカシン (6.3mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  578  $[M+H]^+$

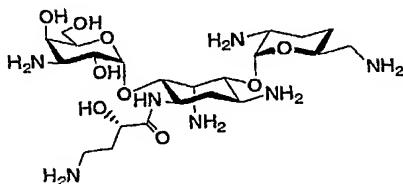
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.92 (4H, m), 2.12 (1H, m), 2.19 (1H, ddd,  $J=4.5, 12.9$  Hz), 2.86 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.14 (1H, dd,  $J=3.0, 10.7$  Hz), 3.34 (1H, m), 3.78 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.09 (2H, brd), 4.24 (2H, m), 4.37 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 4.46 (1H, ddd,  $J=3.6, 11.5$  Hz), 4.61 (1H, brs), 5.16 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0360】

実施例 5

5-デオキシ-4''-エピ-5-エピアミノアルベカシン

【化51】



製造工程 5-(a)

実施例 4 で得た化合物: 5-デオキシ-4''-エピ-5-エピアジドアルベカシン (8.3mg) を水 5.0mL に溶解し、アルゴン気流下 10% Pd-C (8.0mg) を加えた後、水素置換を行い室温で 5 時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち、CM-Sephadex ( $\text{NH}_4^+$ ) を用いて精製し、標題の化合物: 5-デオキシ-4''-エピ

ー5ーエピアミノアルベカシン (5.7 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  552  $[M+H]^+$

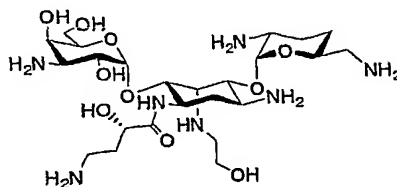
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3)$ :  $\delta$  1.57 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.97 (4H, m), 2.15 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.20 (1H, dd,  $J=3.2, 11.0$  Hz), 3.47 (1H, ddd,  $J=4.4, 11.7$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J=3.4, 10.3$  Hz), 3.79 (1H, dd,  $J=3.9, 11.0$  Hz), 3.94 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=6.1$  Hz), 4.41 (1H, dd,  $J=3.4, 9.3$  Hz), 4.52 (1H, ddd,  $J=3.6, 7.3$  Hz), 5.16 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0361】

#### 実施例 6

5ーデオキシー4"ーエピー5ーエピ (2ーヒドロキシエチル) アミノアルベカシン

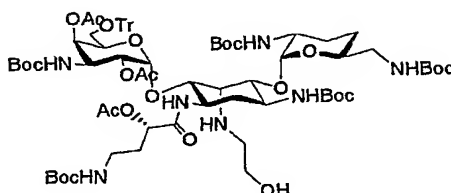
【化52】



#### 製造工程 6ー(a)

製造工程 3ー(a) で得た化合物 (100 mg) を用い、製造工程 1ー(e) の方法に従い、酢酸セシウム代わりに 2ーアミノエタノールを用いて、下式の化合物を粗精製物として得た。そして、この粗精製物を単離、精製することなく次の製造工程 6ー(b) に用いた。

【化53】



【0362】

#### 製造工程 6ー(b)

製造工程 1ー(i) および 1ー(j) の方法に従い、製造工程 6ー(a) で得た化合物 72 mg を用いて、標題の化合物: 5ーデオキシー4"ーエピー5ーエピ (2ーヒドロキシエチル) アミノアルベカシン (13 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  596  $[M+H]^+$

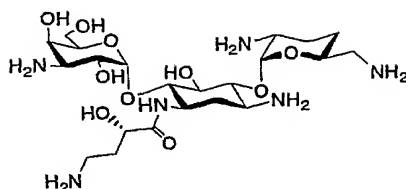
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3)$ :  $\delta$  1.56 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.99 (4H, m), 2.17 (1H, m), 2.26 (1H, ddd,  $J=4.9, 13.2$  Hz), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.00 (5H, m), 4.13 (1H, m), 4.15 (1H, dd,  $J=3.2, 11.0$  Hz), 4.27 (1H, dd,  $J=5.8, 5.9$  Hz), 4.41 (1H, dd,  $J=3.4, 9.2$  Hz), 4.65 (1H, ddd,  $J=4.2, 11.7$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0363】

#### 実施例 7

4"ーエピアルベカシン

## 【化 5 4】



## 製造工程 7 - (a)

製造工程 1 - (i) および (j) の方法に従い、製造工程 2 - (d) で得た化合物 75 mg を用いて標題の化合物：4''-エピアルベカシン (24 mg) を得た。

【0364】

FABMS:  $m/z$  553  $[M+H]^+$ 

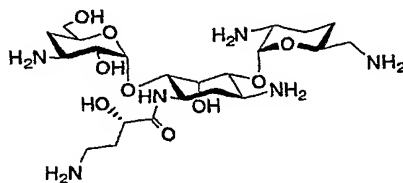
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O} + \text{ND}_3)$ :  $\delta$  1.70 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.00 (3H, m), 2.19 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.12 (1H, ddd,  $J=3.7, 12.4$  Hz), 3.18 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.61 (1H, dd,  $J=9.1$  Hz), 3.85 (1H, dd,  $J=3.8, 10.7$  Hz), 3.97 (4H, m), 4.13 (1H, m), 4.16 (1H, brd), 4.22 (1H, ddd,  $J=4.3, 9.7, 13.4$  Hz), 4.44 (1H, dd,  $J=3.6, 9.2$  Hz), 4.51 (1H, m), 5.39 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 5.41 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0365】

## 実施例 8

## 4''-デオキシ-5-エピアルベカシン

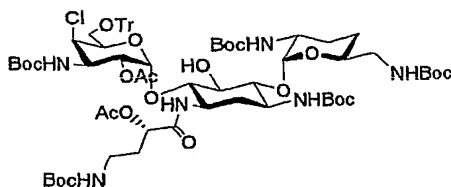
【化 5 5】



## 製造工程 8 - (a)

製造工程 2 - (c) で得た化合物 560 mg を用いて、製造工程 2 - (d) の方法に従い、酢酸セシウムの代わりにリチウムクロリドを用いて、下記の化合物 284 mg を得た。

【化 5 6】

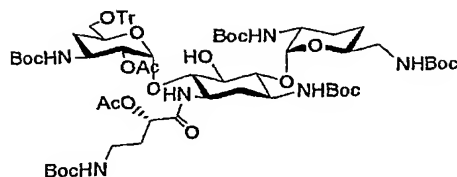
FABMS:  $m/z$  1435  $[M+K]^+$ 。

【0366】

## 製造工程 8 - (b)

製造工程 8 - (a) で得た化合物 140 mg をジオキサン 7.0 mL に溶解し、水素化トリ-*n*-ブチルスズ 0.43 mL、アゾビスイソブチルニトリル 15 mg を加え、80℃で 1 晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣をヘキサンで洗浄後、分取-TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 7) で精製し下記の化合物 109 mg を得た。

【化57】

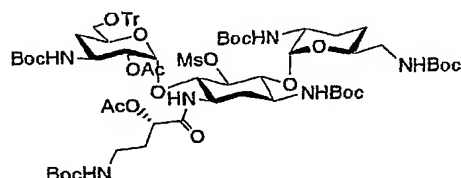
FABMS: m/z 1385 [M+Na]<sup>+</sup>, 1401 [M+K]<sup>+</sup>

【0367】

製造工程 8-(c)

製造工程 8-(b) で得た化合物 95 mg を用いて、製造工程 1-(d) の方法に従い、下式の化合物を粗精製物として得た。この化合物を単離、精製することなく次の工程に付した。

【化58】

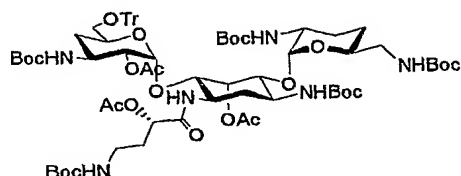


【0368】

製造工程 8-(d)

製造工程 8-(c) で得た化合物を用いて、製造工程 1-(e) の方法に従い、下記の化合物 25 mg を得た。

【化59】

FABMS: m/z 1427 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0369】

製造工程 8-(e)

製造工程 8-(d) で得た化合物 25 mg を用いて、製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い、標題の化合物: 4"-デオキシ-5-エピアルベカシン (10 mg) を得た。

FABMS: m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>

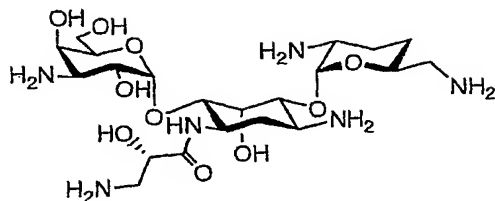
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O+ND<sub>3</sub>): δ 1.30 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.78 (4H, m), 1.91 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.72 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.89 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.33 (1H, dd, J=3.8, 10.2 Hz), 3.52 (1H, dd, J=2.2, 10.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J=7.6, 12.1 Hz), 3.70 (1H, dd, J=2.7, 12.1 Hz), 3.84 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.25 (1H, dd, J=3.6, 9.5 Hz), 4.31 (1H, ddd, J=4.6, 12.2 Hz), 4.57 (1H, brs), 5.01 (1H, d, J=3.4 Hz), 5.12 (1H, d, J=3.8 Hz)。

【0370】

実施例 9

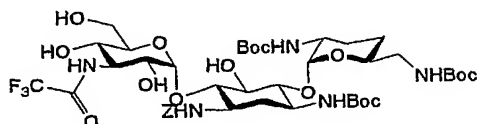
1-N-[ (S) - (3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル) ] -5, 4"-ジェエピジベカシン

## 【化 60】

製造工程 9 - (a)

3, 2', 6' - トリ-N-tert-ブトキシカルボニル-3'' - トリフルオロアセチル-ジベカシン 5 g を 1, 4 - ジオキサン 100 mL、水 50 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.44 mL、ベンジルオキシカルボニルオキシコハク酸イミド 2 g を加えて、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をヘキサン、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、下記の化合物を得た。

## 【化 61】

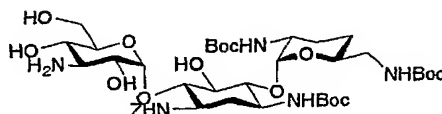


## 【0371】

製造工程 9 - (b)

製造工程 9 - (a) で得た化合物をメタノール 150 mL に溶解し、アンモニア水 150 mL を加え、室温で一晩攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、下記の化合物を得た。

## 【化 62】

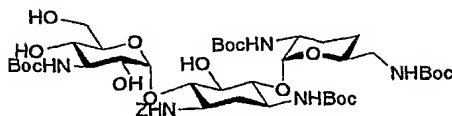


## 【0372】

製造工程 9 - (c)

製造工程 9 - (b) で得た化合物を用いて、テトラヒドロフラン 100 mL、水 50 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.66 mL、tert-ブチルジカルボネート 1.9 mL を加え、1 晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=300:10:1)にて精製し、下記の化合物 2.8 g を得た。

## 【化 63】



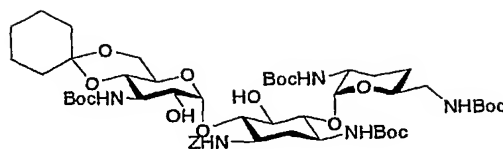
## 【0373】

製造工程 9 - (d)

製造工程 9 - (c) で得た化合物を用いて、製造工程 1 - (b) の方法に従い、下記の化合物を得た。



## 【化 6 4】

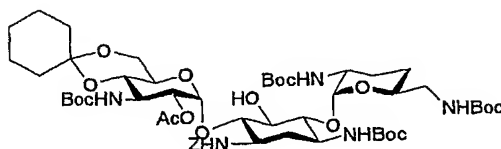


## 【0374】

製造工程 9 - (e)

製造工程 9 - (d) で得た化合物を用いて、製造工程 2 - (a) の方法に従い、下記の化合物を得た。

## 【化 6 5】

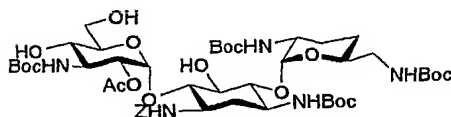


## 【0375】

製造工程 9 - (f)

製造工程 9 - (e) で得た化合物を用いて、製造工程 1 - (f) の方法に従い、下記の化合物を得た。

## 【化 6 6】

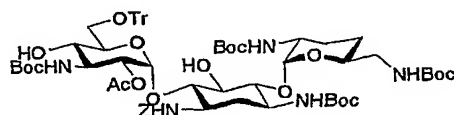


## 【0376】

製造工程 9 - (g)

製造工程 9 - (f) で得た化合物 3 g を用いて、製造工程 1 - (g) の方法に従い、下記の化合物 1.2 g を得た。

## 【化 6 7】

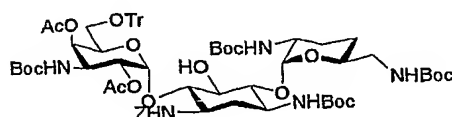


## 【0377】

製造工程 9 - (h)

製造工程 9 - (g) で得た化合物 1.2 g を用いて、製造工程 1 - (h) の方法に従い、下記の化合物 1.2 g を得た。

## 【化 6 8】



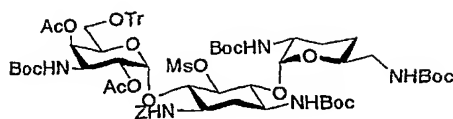
## 【0378】

製造工程 9 - (i)

製造工程 9 - (h) で得た化合物 1.2 g を用いて、製造工程 1 - (d) の方法に従い

、下記の化合物 0.35 g を得た。

【化 69】

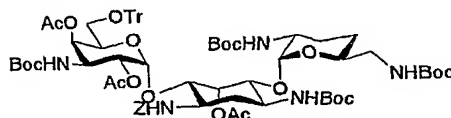


【0379】

製造工程 9-(j)

製造工程 9-(i) で得た化合物 0.35 g を用いて、製造工程 1-(e) の方法に従い、下記の化合物 0.20 g を得た。

【化 70】

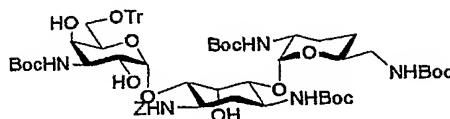


【0380】

製造工程 9-(k)

製造工程 9-(j) で得た化合物 0.20 g を用いて、製造工程 1-(i) の方法に従い、下記の化合物 0.17 g を得た。

【化 71】

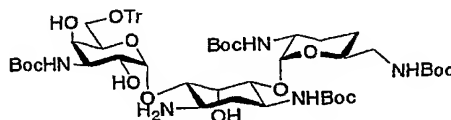


【0381】

製造工程 9-(l)

製造工程 9-(k) で得た化合物 75 mg をメタノールに溶解し、ギ酸 0.23 mL、パラジウム炭素 145 mg を加えて、5 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を濃縮乾固し、下記の化合物 46 mg を得た。

【化 72】

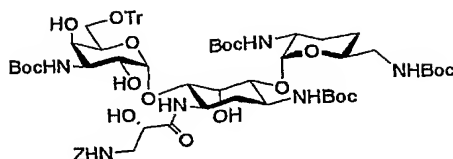


【0382】

製造工程 9-(m)

(s)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸 30 mg をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解し、さらに、この溶液に DCC 25 mg、ヒドロキシコハク酸イミド 14 mg を加えて 5 時間攪拌し、活性エステル溶液を調製した。また、製造工程 9-(l) にて得た化合物 67 mg を、テトラヒドロフラン/水 (テトラヒドロフラン:水=3:1) の溶液 1 mL に溶かし、炭酸ナトリウム 13 mg を加えた。さらに、この溶液に、先に調製した活性エステル溶液を加えて 1 時間攪拌した。その後、反応液に塩化メチレン 80 mL を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=100:10:1) にて精製し、下記の化合物 20 mg を得た。

## 【化 7 3】



## 【0383】

## 製造工程 9 - (n)

製造工程 9 - (m) で得た化合物 20 mg を 90% トリフルオロ酢酸水 2 mL に溶解し、4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水 2 mL に溶解し、パラジウム炭素 20 mg を加えて、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。この溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を CM-Sephadex ( $\text{NH}_4^+$ ) で精製し、標題の化合物：1-N-[(S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル]-5, 4"-ジエピジベカシン (10 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

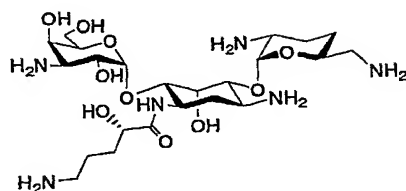
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$ : 1.33-1.54 (2H, m), 1.75-1.88 (3H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.69-2.83 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 3.54 (1H, dd,  $J=2.5$ ), 3.64 (1H, dd,  $J=4.0, 10.8$  Hz), 3.79-4.00 (3H, m), 3.86 (1H, dd,  $J=2.3, 10.8$  Hz), 3.96 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=3.9, 6.9$  Hz), 4.30-4.38 (1H, m), 4.56 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=4.1$  Hz)。

## 【0384】

## 実施例 10

1-N-[(S)-5-アミノ-2-ヒドロキシペンタノイル]-5, 4"-ジエピジベカシン

## 【化 7 4】



## 【0385】

## 製造工程 10 - (a)

(s)-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシペンタン酸を用いて、実施例 9 の方法に従い、標題の化合物：1-N-[(S)-5-アミノ-2-ヒドロキシペンタノイル]-5, 4"-ジエピジベカシンを得た。

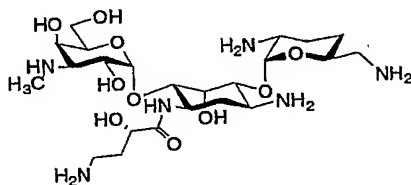
FABMS:  $m/z$  567  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0386】

## 実施例 11

5, 4"-ジエピー-3"-N-メチルアルベカシン

## 【化 7 5】

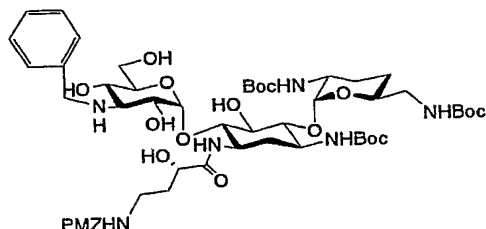


## 製造工程 11 - (a)

3, 2', 6'-トリ-N-tert-ブトキシカルボニル-4"-N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-アルベカシン 3.0 g をメタノール/ジオキサン溶液 30 mL (

メタノール：ジオキサン＝1：1) に溶解させ、トリエチルアミン 0.84 mL、ベンズアルデヒド 0.46 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、得た残渣をメタノール／ジオキサン溶液 30 mL (メタノール：ジオキサン＝1：1) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 113 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝9：1) で精製し、下記の化合物 0.87 g を得た。

## 【化 76】



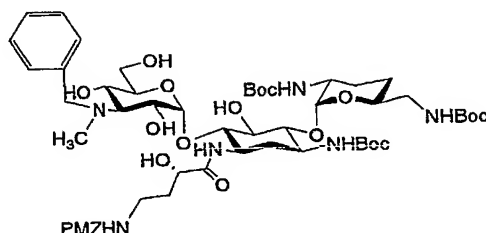
FABMS:  $m/z$  1107  $[M+H]^+$ 。

## 【0387】

## 製造工程 11-(b)

製造工程 11-(a) で得た化合物 1.40 g を用いて、製造工程 11-(a) の方法に従い、ベンズアルデヒドの代わりにホルムアルデヒドを用い、下記の化合物 0.99 g を得た。

## 【化 77】



FABMS:  $m/z$  1121  $[M+H]^+$ 。

## 【0388】

## 製造工程 11-(c)

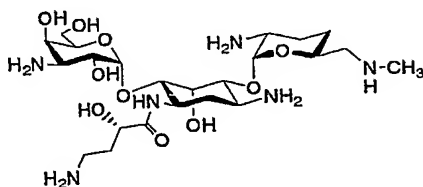
製造工程 1-(b)～1-(j) の方法に従い、上記 (b) で得た化合物を用いて反応を行い、得た化合物を水に溶解し、1 M 塩酸を加えアルゴン気流下 10% Pd-C を加えた後、水素置換を行い、室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過した後 CM-Sephadex ( $NH_4^+$ ) を用いて精製し標題の化合物：5, 4"-ジエピー 3"-N-メチルアルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$  567  $[M+H]^+$ 。

## 実施例 12

## 5, 4"-ジエピー 6'-N-メチルアルベカシン

## 【化 78】

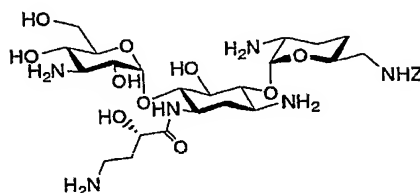


## 製造工程 12-(a)

アルベカシン 22 g を 116 mL の水に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド 772 mL を加え、酢酸亜鉛 14.7 g を加えて 1 時間攪拌し、ベンジルオキシカルボニルオキ

シコハク酸イミドを加え、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得た残渣をアンバーライトCG-50 ( $\text{NH}_4^+$ ) にて精製し、下記の化合物4.9gを得た。

## 【化79】



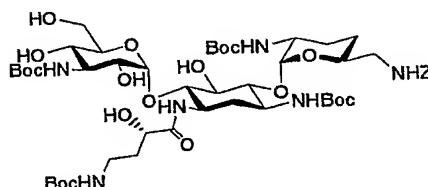
FABMS:  $m/z$  687  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0389】

## 製造工程12-(b)

製造工程12-(a)で得た化合物4.9gを100mLの水に溶解し、メタノール150mL, 1,4-ジオキサン25mLを加え、さらに、トリエチルアミン0.8mL、ジ-*t*-ブチルジカルボネート9.5mLを加えて1晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をヘキサン、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルで洗浄した後、濃縮乾固し、下記の化合物8.0gを得た。

## 【化80】

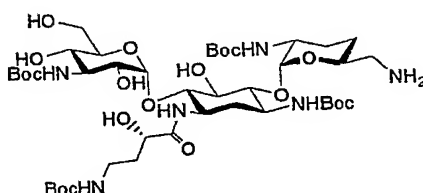


## 【0390】

## 製造工程12-(c)

製造工程12-(b)で得た化合物を、80mLの1,4-ジオキサンに溶解し、16mLの水を加え、10% Pd-C 0.5gを加え、水素雰囲気下、接触水素還元反応を行った。セライトろ過後、ろ液を濃縮乾固して、下記の化合物を6.0g得た。

## 【化81】

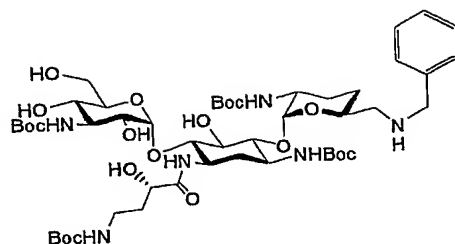


## 【0391】

## 製造工程12-(d)

製造工程12-(c)で得た化合物6.0gを100mLの1,4-ジオキサンに溶解し、100mLのメタノールを加え、トリエチルアミン1.8mL, ベンズアルデヒド1.0mLを加えて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄した後、濃縮乾固した。100mLの1,4-ジオキサンに溶かし、100mLのメタノールを加えた。水素化ホウ素ナトリウム0.24gを加えて、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水100mLを加え、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮乾固して、下記の化合物4.0gを得た。

## 【化 8 2】

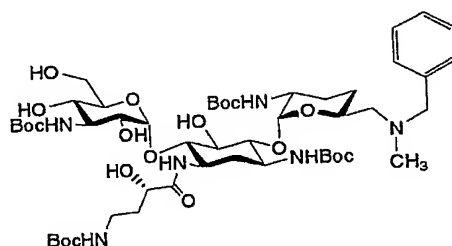


## 【0392】

## 製造工程 12 - (e)

製造工程 12 - (d) で得た化合物 6. 58 g を用い、ベンズアルデヒドの代わりにホルムアルデヒドを用いて、製造工程 12 - (d) の方法に従い、下記の化合物 6. 74 g を得た。

## 【化 8 3】

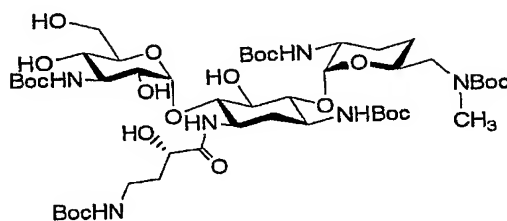


## 【0393】

## 製造工程 12 - (f)

製造工程 12 - (e) で得た化合物 4 g を 140 mL のテトラヒドロフランに溶かした溶液に、20 mL の水を加え、水酸化パラジウム 1 g を加えて、水素雰囲気下、3 時間攪拌した。セライトろ過後、ろ液を濃縮乾固した。100 mL のテトラヒドロフランに溶かし、トリエチルアミン 1. 2 mL、ジ-*t*-ブチルジカルボネート 2. 9 mL を加えて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=100:10:1)にて精製し、下記の化合物 1. 0 g を得た。

## 【化 8 4】

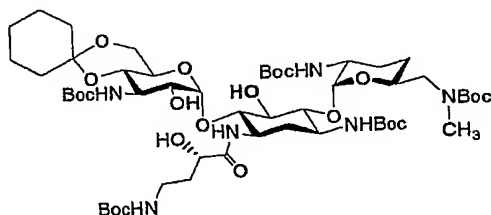


## 【0394】

## 製造工程 12 - (g)

製造工程 12 - (f) で得た化合物 1g を用いて、製造工程 1 - (b) の方法に従い、下記の化合物 1. 2 g を得た。

## 【化 8 5】

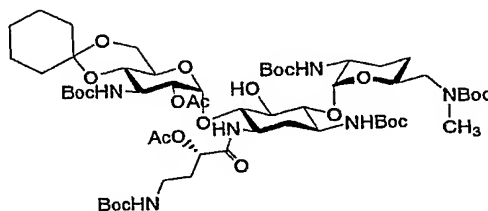


## 【0395】

## 製造工程 12-(h)

製造工程 12-(g) で得た化合物 1.2 g をピリジン 7 mL に溶解し、無水酢酸 0.25 mL を加え、2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、水 30 mL を加え、塩化メチレンにて抽出し、10% 硫酸水素カリウム水、飽和炭酸ナトリウム水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:2)にて精製し、下記の化合物 0.38 g を得た。

## 【化 86】

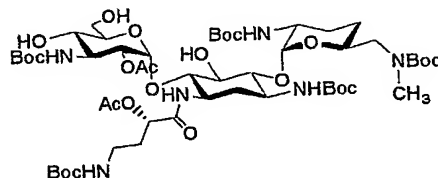


## 【0396】

## 製造工程 12-(i)

製造工程 12-(h) で得た化合物 0.38 g を塩化メチレン 10 mL、メタノール 1 mL の混合溶液に溶解し、90% トリフルオロ酢酸水溶液 1 mL を加え 1 時間攪拌した。氷浴下、トリエチルアミンを加えて中和後、反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮乾固して、下記の化合物 0.34 g を得た。

## 【化 87】

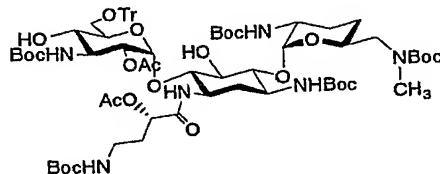


## 【0397】

## 製造工程 12-(j)

製造工程 12-(i) で得た化合物 250 mg を用いて、製造工程 1-(g) の方法に従い、下記の化合物 70 mg を得た。

## 【化 88】

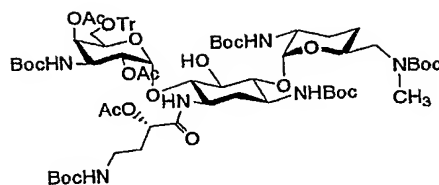


## 【0398】

## 製造工程 12-(k)

製造工程 12-(j) で得た化合物 70 mg を用いて、製造工程 1-(h) の方法に従い、下記の化合物 66 mg を得た。

【化 89】

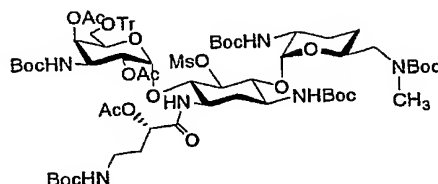


【0399】

製造工程 12 - (1)

製造工程 12 - (k) で得た化合物 50 mg を用いて、製造工程 1 - (d) の方法に従い、下記の化合物 50 mg を得た。

【化 90】

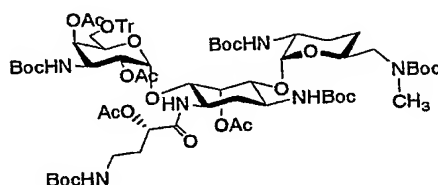


【0400】

製造工程 12 - (m)

製造工程 12 - (1) で得た化合物 70 mg を用いて、製造工程 1 - (e) の方法に従い、下記の化合物 60 mg を得た。

【化 91】



【0401】

製造工程 12 - (n)

製造工程 12 - (m) で得た化合物 35 mg を用いて、製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従い、標題の化合物：5, 4'' - ジエピー 6' - N - メチルアルベカシン (3 mg) を得た。

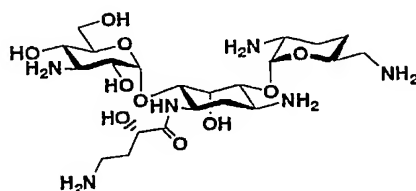
FABMS:  $m/z$  567  $[M+H]^+$  ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ )  $\delta$  : 1.62 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.10 (2H, m), 3.26 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.16 (1H, dd,  $J=9.0, 13.0$  Hz), 3.25 (2H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=2.0, 13.0$  Hz), 3.59 (1H, m), 3.62 (1H, dd,  $J=3.1, 11.2$  Hz), 3.73 (1H, m), 3.80 (1H, dd,  $J=8.8, 12.0$  Hz), 3.87 (1H, dd,  $J=2.7, 12.0$  Hz), 4.05 (2H, m), 4.22 (3H, m), 4.36 (1H, dd,  $J=3.8, 9.3$  Hz), 4.41 (1H, m), 4.80 (1H, m), 5.26 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 5.47 (1H, d,  $J=3.7$  Hz)。

実施例 13

5 - エピアルベカシン

【化 92】

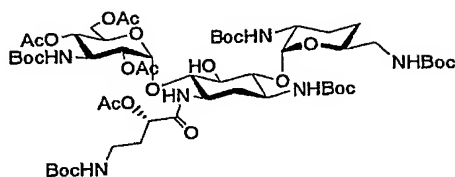




製造工程 13 - (a)

製造工程 2 - (a) の方法に従い、製造工程 1 - (a) で得た化合物 14 g を用いて下記の化合物 11.6 g を得た。

【化 93】



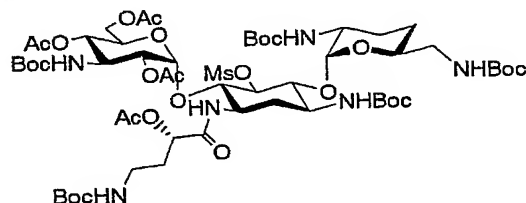
FABMS:  $m/z$  1259  $[M+K]^+$ 。

【0402】

製造工程 13 - (b)

製造工程 13 - (a) で得た化合物 11.6 g を用いて、製造工程 1 - (d) の方法に従い、下記の化合物 7.4 g を得た。

【化 94】



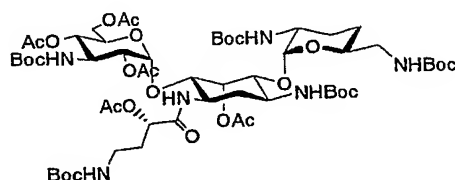
FABMS:  $m/z$  1321  $[M+Na]^+$ , 1337  $[M+K]^+$ 。

【0403】

製造工程 13 - (c)

製造工程 1 - (e) の方法に従い、製造工程 13 - (b) で得た化合物 7.4 g を用いて、下記の化合物 3.6 g を得た。

【化 95】



FABMS:  $m/z$  1263  $[M+H]^+$ 。

【0404】

製造工程 13 - (d)

製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従い、製造工程 13 - (c) で得た化合物 5.1 g を用いて標題の化合物: 5-エピアルベカシン (1.3 g) を得た。

FABMS:  $m/z$  553  $[M+H]^+$  ;

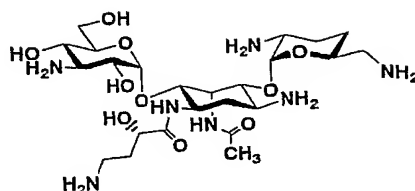
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$  : 1.27-1.48 (2H, m), 1.64-1.80 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.60-2.86 (5H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=10.3$  Hz), 3.17-3.26 (2H, m), 3.39 (1H, ddd,  $J=1.2, 3.9, 10.3$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=1.2, 10.3$  Hz), 3.67 (1H, dd,  $J=6.9, 12.1$  Hz), 3.77-3.93 (4H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=3.7, 9.3$  Hz), 4.25 (1H, dd,  $J=4.4, 11.7$  Hz), 4.50 (1H, s), 4.94 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 5.40 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0405】

実施例 14

5-デオキシ-5-エピアセチルアミノアルベカシン

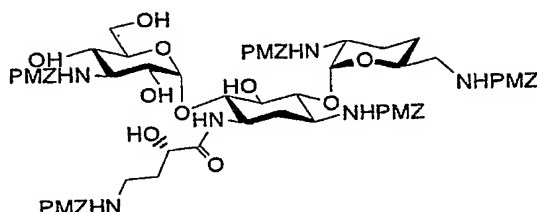
## 【化 9 6】



## 製造工程 14 - (a)

アルベカシン 3.36 g を水 30 mL に溶かした溶液に、イソプロピルアルコール 12 mL、テトラヒドロフラン 60 mL、トリエチルアミン 2.4 mL を加え、室温で S-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン 10.86 g のイソプロピルアルコール/テトラヒドロフラン溶液 (イソプロピルアルコール 18 mL、テトラヒドロフラン 30 mL) を滴下し、60℃にて3時間攪拌した。ジエチルエーテル 100 mL を加え、6℃で14時間放置した。析出した固体をろ取し、ジエチルエーテル、水で洗浄後、減圧下乾燥させ、固体として下記の化合物 6.61 g を得た。

## 【化 9 7】

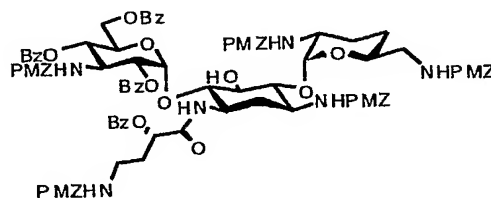


## 【0406】

## 製造工程 14 - (b)

製造工程 14 - (a) で得た化合物 4.11 g をピリジン 50 mL に溶解し、氷冷下、ベンゾイルクロライド 2.05 g の塩化メチレン 9 mL 溶液を加え、氷冷下 0.5 時間攪拌した後、室温まで昇温で 4 時間攪拌した。水 0.1 mL を加えた後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で、順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固して、下記の化合物 5.22 g を得た。

## 【化 9 8】

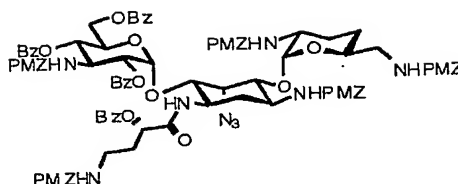


## 【0407】

## 製造工程 14 - (c)

製造工程 14 - (b) で得た化合物を用いて、製造工程 4 - (a) の方法に従い、下記の化合物を得た。

【化 99】



【0408】

製造工程 14 - (d)

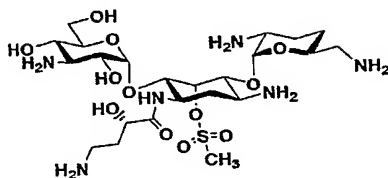
製造工程 14 - (c) で得た化合物 103 mg を、テトラヒドロフラン 2 mL および水 0.2 mL の混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル存在下常圧水素圧で 3 時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧濃縮し、得た残渣をクロロホルム：メタノール = 5 : 1 の溶液 2 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.03 mL、無水酢酸 30 mg を加え室温で一晩攪拌した。得た残渣を製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従い、脱保護して標題の化合物：5-デオキシ-5-エピアセチルアミノアルベカシン (6 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  594  $[M+H]^+$ 。

【0409】

実施例 155-デオキシ-5-エピメタンスルホニルオキシアルベカシン

【化 100】

製造工程 15 - (a)

製造工程 13 - (c) で得た化合物を、製造工程 1 - (i) の方法に従って反応後、さらに製造工程 2 - (a) の方法に従い反応させた。こうして得た化合物を用いて製造工程 1 - (d) の方法に従い反応させた後、製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従い脱保護し、標題の化合物：5-デオキシ-5-エピメタンスルホニルオキシアルベカシンを得た。

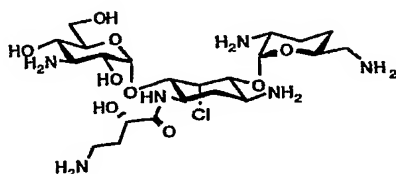
FABMS:  $m/z$  631  $[M+H]^+$  ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ )  $\delta$  : 1.69 (1H, m), 1.92 (3H, m), 2.15 (3H, m), 2.34 (1H, m), 3.12 (3H, m), 3.41 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.67 (3H, m), 3.95 (5H, m), 4.27 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.44 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.50 (1H, brs), 5.58 (1H, brs)。

【0410】

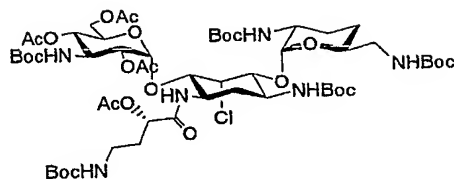
実施例 165-デオキシ-5-エピクロロアルベカシン

【化 101】

製造工程 16 - (a)

製造工程 3 - (b) の方法に従い、製造工程 13 - (b) で得た化合物を用いて下記の化合物を得た。

## 【化102】



## 【0411】

## 製造工程 16 - (b)

製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従い、製造工程 15 - (a) で得た化合物を用いて、標題の化合物：5-デオキシ-5-エピクロロアルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$  571  $[M+H]^+$ ;

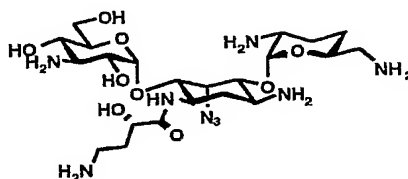
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3) \delta$ : 1.62 (1H, dddd,  $J=3.90, 13.67, 13.67, 13.67$  Hz), 1.85 (1H, ddd,  $J=12.7, 12.7, 12.7$  Hz), 1.90-2.10 (4H, m), 2.17 (1H, ddt,  $J=3.42, 7.81, 14.16$  Hz), 2.34 (1H, ddd,  $J=4.39, 4.39, 12.7$  Hz), 3.09 (1H, dd,  $J=7.33, 13.19$  Hz), 3.17 (2H, dd,  $J=6.84, 6.84$  Hz), 3.27 (1H, dd,  $J=2.93, 13.18$  Hz), 3.38 (1H, dd,  $J=10.26, 10.26$  Hz), 3.58 (1H, dd,  $J=9.77, 9.77$  Hz), 3.58-3.63 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=7.33, 12.21$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J=3.90, 11.23$  Hz), 3.87-3.97 (3H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.28 (1H, dd,  $J=3.41, 9.27$  Hz), 4.30 (1H, dd,  $J=2.93, 9.77$  Hz), 4.38-4.45 (1H, m), 4.42 (1H, dd,  $J=2.93, 10.74$  Hz), 5.15 (1H, dd,  $J=2.93, 2.93$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=3.91$  Hz), 5.35 (1H, d,  $J=3.42$  Hz)。

## 【0412】

## 実施例 17

## 5-デオキシ-5-エピアジドアルベカシン

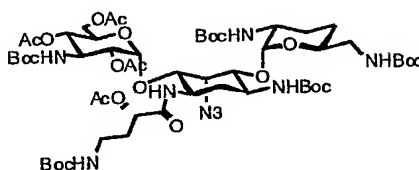
## 【化103】



## 製造工程 17 - (a)

製造工程 4 - (a) の方法に従い、製造工程 13 - (b) で得た化合物を用いて下記の化合物を得た。

## 【化104】



## 【0413】

## 製造工程 17 - (b)

製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従い、製造工程 17 - (a) で得た化合物を用いて、標題の化合物：5-デオキシ-5-エピアミノアルベカシンを得た。

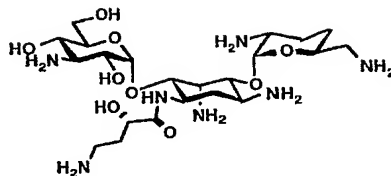
FABMS: 578  $[M+H]^+$ 。

## 【0414】

## 実施例 18

## 5-デオキシ-5-エピアミノアルベカシン

## 【化105】



## 製造工程 18-(a)

実施例 17 で得た化合物を用いて、実施例 5 の方法に従い、標題の化合物：5-デオキシ-5-エピアミノアルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$  552  $[M+H]^+$  ;

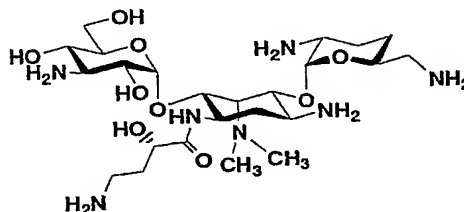
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$  : 1.27-1.48 (1H, m), 1.33 (1H, q,  $J=12.8$  Hz), 1.67-1.80 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.01 (1H, dt,  $J=4.7, 12.8$  Hz), 2.62-2.87 (5H, m), 3.02 (1H, t,  $J=10.1$  Hz), 3.15-3.30 (1H, m), 3.38 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz,  $J=10.1$  Hz), 3.52 (1H, dd,  $J=3.1$  Hz,  $J=10.3$  Hz), 3.73-3.87 (6H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=3.6, 9.5$  Hz), 4.26-4.35 (1H, m), 4.93 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

## 【0415】

## 実施例 19

5-デオキシ-5-エピジメチルアミノアルベカシン

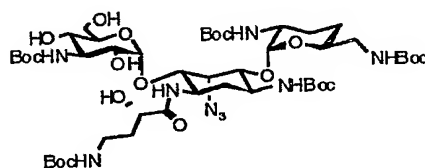
## 【化106】



## 製造工程 19-(a)

製造工程 17-(a) で得た化合物 288 mg を用いて、製造工程 1-(i) の方法に従い反応を行い、下記の化合物 250 mg を得た。

## 【化107】

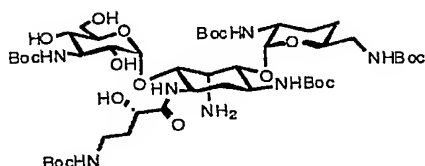


## 【0416】

## 製造工程 19-(b)

製造工程 19-(a) で得た化合物 220 mg を、水：エタノール = 1：1 の溶液 4 mL に溶解しアルゴン気流下 10% Pd-C 200 mg を加えた後室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過した後、P-TLC (展開溶媒：アセトン) で精製を行い、下記の化合物 120 mg を得た。

## 【化108】



## 【0417】

製造工程 19 - (c)

製造工程 19 - (b) で得た化合物 90 mg を用いて製造工程 11 - (b) の方法に従って反応させ、さらに製造工程 1 - (j) の方法に従って脱保護し、標題の化合物: 5-デオキシ-5-エピジメチルアミノアルベカシン (8 mg) を得た。

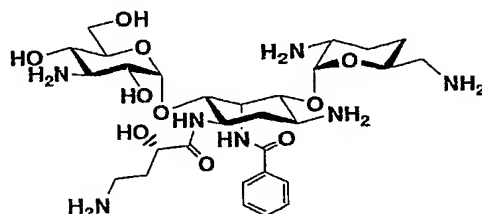
FABMS:  $m/z$  580  $[M+H]^+$ 。

【0418】

実施例 20

5-デオキシ-5-エピベンゾイルアミノアルベカシン

【化109】

製造工程 20 - (a)

製造工程 19 - (b) で得た化合物 50 mg を用いて、製造工程 1 - (c) の方法に従って反応させ、さらに製造工程 1 - (i) および 1 - (j) の方法に従って脱保護し、標題の化合物: 5-デオキシ-5-エピベンジルアミノアルベカシン (8 mg) を得た。

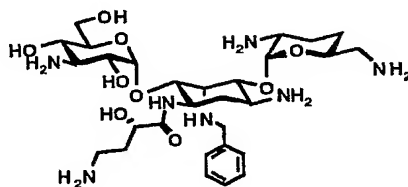
FABMS:  $m/z$  656  $[M+H]^+$ 。

【0419】

実施例 21

5-デオキシ-5-エピベンジルアミノアルベカシン

【化110】

製造工程 21 - (a)

製造工程 19 - (b) で得た化合物 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 mL に溶解し、炭酸カリウム 13 mg およびベンジルブロマイド 0.066 mL を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濃縮乾固により化合物 (64 mg) を得た。さらに、この化合物を用いて、製造工程 1 - (j) の方法に従い脱保護を行い、標題の化合物: 5-デオキシ-5-エピベンジルアミノアルベカシン (30 mg) を得た。

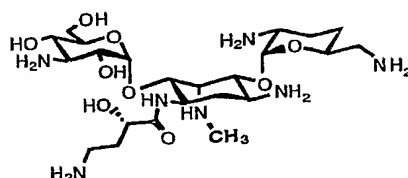
FABMS:  $m/z$  642  $[M+H]^+$ 。

【0420】

実施例 22

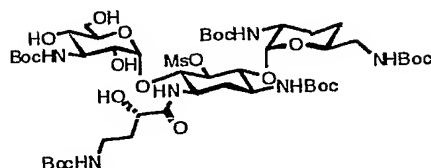
5-デオキシ-5-エピメチルアミノアルベカシン

【化111】

製造工程 22 - (a)

製造工程 13-(b) で得た化合物 500 mg を用いて、製造工程 1-(i) の方法に従い、下記の化合物 406 mg を得た。

【化 112】

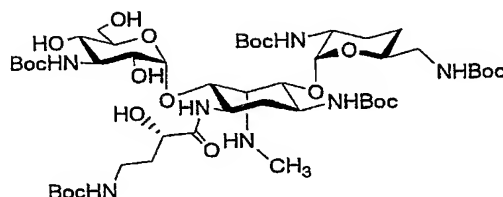


【0421】

製造工程 22-(b)

製造工程 22-(a) で得た化合物 100 mg にメチルアミン-メタノール溶液 5.0 mL を加え、封管中 60℃ で 4 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）にて精製し、下記の化合物 27.0 mg を得た。

【化 113】



FABMS: m/z 1088 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0422】

製造工程 22-(c)

製造工程 22-(b) で得た化合物 23.0 mg を用い、製造工程 1-(j) の方法に従い、標題の化合物：5-デオキシ-5-エピメチルアミノアルベカシン（12.0 mg）を得た。

FABMS: m/z 566 [M+H]<sup>+</sup>；

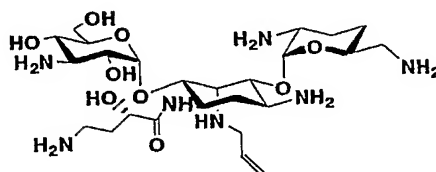
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O+ND<sub>3</sub>) δ: 1.48 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.90 (4H, m), 2.09 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.84 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=9.7, 10.5 Hz), 3.32 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J=9.8, 10.0 Hz), 3.56 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J=3.0, 10.0 Hz), 3.88 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J=3.4, 9.3 Hz), 4.52 (1H, ddd, J=4.8, 12.0 Hz), 5.12 (1H, d, J=3.4 Hz), 5.20 (1H, d, J=4.0 Hz)。

【0423】

実施例 23

5-デオキシ-5-エピアリアルミノアルベカシン

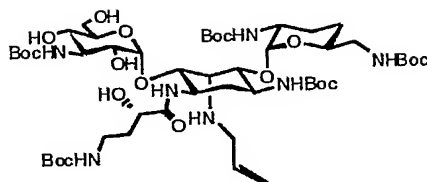
【化 114】



製造工程 23-(a)

製造工程 22-(b) の方法に従い、製造工程 22-(a) の化合物 100 mg を用い、さらに、メチルアミン-メタノール溶液の代わりにアリアルミンを用いて、下記の化合物 21 mg を得た。

## 【化 1 1 5】



FABMS:  $m/z$ 1092  $[M+H]^+$ .

## 【0 4 2 4】

## 製造工程 2 3 - (b)

製造工程 1 - (j) の方法に従い、製造工程 2 3 - (a) で得た化合物 21 mg を用いて  
 標題の化合物: 5-デオキシ-5-エピアリルアミノアルベカシン (12.0 mg) を得た。

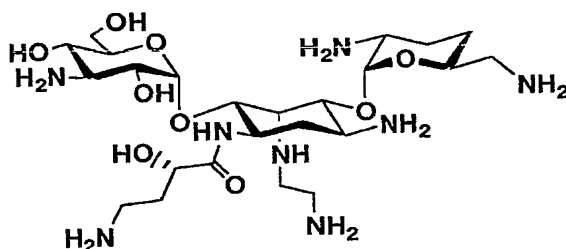
FABMS:  $m/z$ 592  $[M+H]^+$ .

## 【0 4 2 5】

## 実施例 2 4

5-デオキシ-5-エピ (2-アミノエチル) アミノアルベカシン

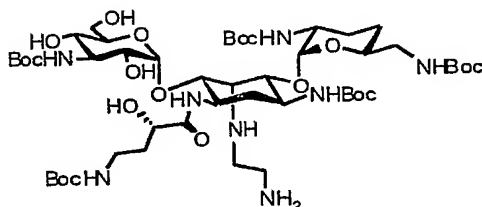
## 【化 1 1 6】



## 製造工程 2 4 - (a)

製造工程 1 - (e) の方法に従い、酢酸セシウム代わりにエチレンジアミンを用い、  
 製造工程 2 2 - (a) で得た化合物 100 mg を用いて下記の化合物 21 mg を得た。

## 【化 1 1 7】



FABMS:  $m/z$ 1095  $[M+H]^+$ .

## 【0 4 2 6】

## 製造工程 2 4 - (b)

製造工程 1 - (j) の方法に従い、製造工程 2 4 - (a) で得た化合物を用いて標題の  
 化合物: 5-デオキシ-5-エピ (2-アミノエチル) アミノアルベカシン (16.0 mg)  
 ) を得た。

FABMS:  $m/z$ 595  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{ND}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.90 (4H, m), 2.08 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.92 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.13 (1H, dd,  $J=10.2$  Hz), 3.20 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.40 (1H, dd,  $J=10.2$  Hz), 3.55 (1H, dd,  $J=3.9, 10.2$  Hz), 3.65 (1H, br s), 3.71 (1H, dd,  $J=3.0, 10.1$  Hz), 3.87 (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.34 (1H, dd,  $J=3.5, 9.8$  Hz), 4.59 (1H, m), 5.10 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)

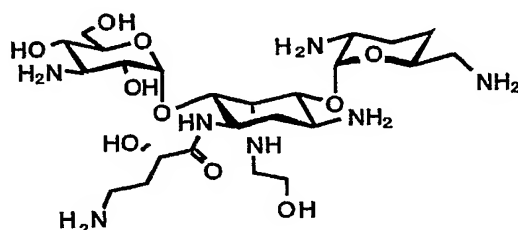
。



【0427】

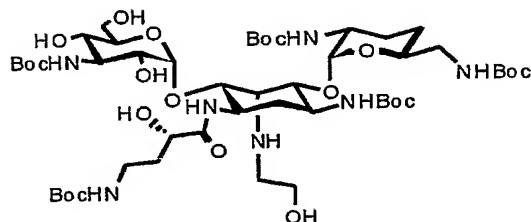
実施例 255-デオキシ-5-エピ(2-ヒドロキシエチル)アミノアルベカシン

【化118】

製造工程 25-(a)

製造工程 1-(e)の方法に従い、酢酸セシウムの代わりに2-アミノエタノールを用い、製造工程 22-(a)で得た化合物 100 mgを用いて、下記の化合物 25.0 mgを得た。

【化119】

FABMS: m/z 1096 [M+H]<sup>+</sup>。

【0428】

製造工程 25-(b)

製造工程 1-(j)の方法に従い、製造工程 25-(a)で得た化合物 25.0 mgを用いて標題の化合物：5-デオキシ-5-エピ(2-ヒドロキシエチル)アミノアルベカシン (11.4 mg)を得た。

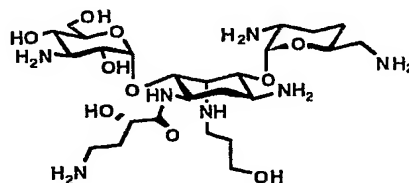
FABMS: m/z 596 [M+H]<sup>+</sup>；

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O+ND<sub>3</sub>) δ: 1.26 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.69 (4H, m), 1.87 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.61 (2H, m), 2.70 (3H, m), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J=9.6 Hz), 3.09 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=9.6, 10.0 Hz), 3.32 (1H, dd, J=3.6, 9.6 Hz), 3.43 (1H, brs), 3.52 (1H, m), 3.65 (3H, m), 3.74 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J=3.6, 10.0 Hz), 4.39 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=3.2 Hz), 4.97 (1H, d, J=3.8 Hz)。

【0429】

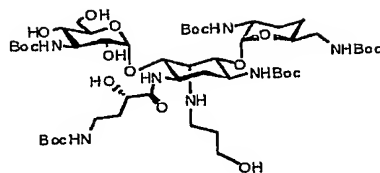
実施例 265-デオキシ-5-エピ(3-ヒドロキシプロピル)アミノアルベカシン

【化120】

製造工程 26-(a)

製造工程 1-(e)の方法に従い、酢酸セシウムの代わりに3-アミノ-1-プロパノールを用い、製造工程 22-(a)で得た化合物 100 mgを用いて下記の化合物 43.0 mgを得た。

## 【化121】



FABMS:  $m/z$  1110  $[M+H]^+$ .

## 【0430】

## 製造工程 26-(b)

製造工程 1-(j) の方法に従い、製造工程 26-(a) で得た化合物 43.0 mg を用いて標題の化合物：5-デオキシ-5-エピ (3-ヒドロキシプロピル) アミノアルベカシン (18.5 mg) を得た。

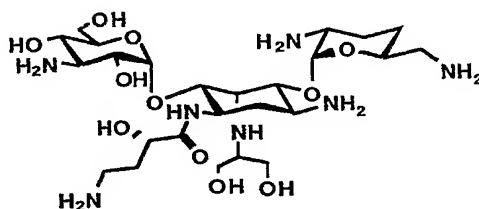
ESIMS:  $m/z$  610  $[M+H]^+$ .

## 【0431】

## 実施例 27

5-デオキシ-5-エピ (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル) アミノアルベカシン

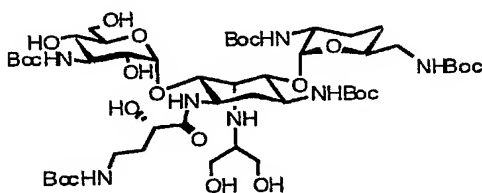
## 【化122】



## 製造工程 27-(a)

製造工程 1-(e) の方法に従い、酢酸セシウム代わりに 2-アミノ-1,3-プロパンジオールを用い、製造工程 22-(a) で得た化合物 100 mg を用いて下記の化合物 13.8 mg を得た。

## 【化123】



## 【0432】

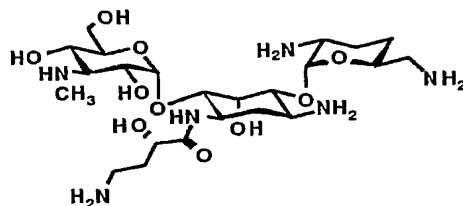
## 製造工程 27-(b)

製造工程 1-(j) の方法に従い、製造工程 27-(a) で得た化合物 13.8 mg を用いて標題の化合物：5-デオキシ-5-エピ (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル) アミノアルベカシン (6.0 mg) を得た。

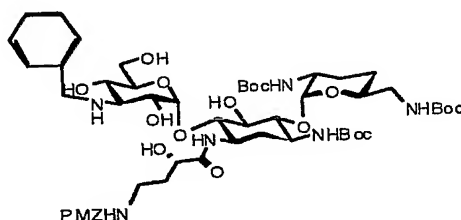
FABMS:  $m/z$  626  $[M+H]^+$  ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.95 (4H, m), 2.09 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.84 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.11 (1H, dd,  $J=10.1$  Hz), 3.34 (1H, m), 3.43 (1H, dd,  $J=9.7, 10.1$  Hz), 3.48 (1H, m), 3.57 (1H, dd,  $J=3.8, 10.1$  Hz), 3.70-4.09 (11H, m), 4.36 (1H, dd,  $J=3.4, 9.5$  Hz), 4.81 (1H, m), 5.17 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.22 (1H, d,  $J=3.8$  Hz)。

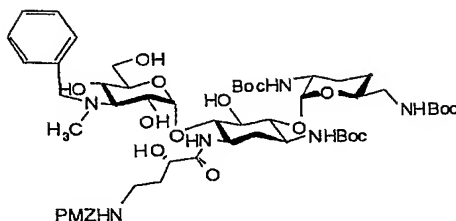
## 【0433】

実施例 285-エピー-3''-N-メチルアルベカシン【化124】製造工程 28-(a)

3, 2', 6'-トリ-N-tert-ブトキシカルボニル-4'''-N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-アルベカシン 3.0 g をメタノール/ジオキサン溶液 (メタノール: ジオキサン=1:1) 30 mL に溶解させ、トリエチルアミン 0.84 mL、ベンズアルデヒド 0.46 mL を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、得た残渣をメタノール/ジオキサン溶液 (メタノール: ジオキサン=1:1) 30 mL に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 113 mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、塩化メチレンで抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=9:1) で精製し、下記の化合物 0.87 g を得た。

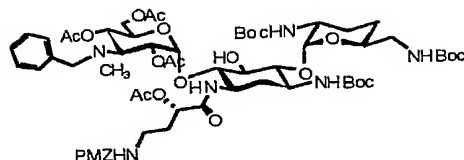
【化125】FABMS: m/z 1107 [M+H]<sup>+</sup>【0434】製造工程 28-(b)

製造工程 28-(a) の方法に従い、ベンズアルデヒドの代わりにホルムアルデヒドを用い、かつ、製造工程 28-(a) で得た化合物 1.40 g を出発物質として用いて、下記の化合物 0.99 g を得た。

【化126】FABMS: m/z 1121 [M+H]<sup>+</sup>【0435】製造工程 28-(c)

製造工程 2-(a) の方法に従い、製造工程 28-(b) で得た化合物 370 mg を用いて下記の化合物 200 mg を得た。

## 【化 127】

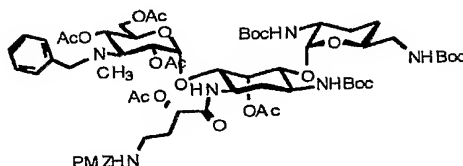
FABMS:  $m/z$ 1289  $[M+H]^+$ 

【0436】

製造工程 28-(d)

製造工程 1-(d) および 1-(e) の方法に従い、製造工程 28-(c) で得た化合物 200 mg を用いて下記の化合物 134 mg を得た。

【化 128】

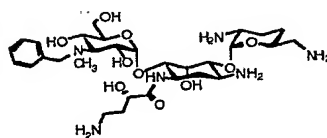
FABMS:  $m/z$ 1331  $[M+H]^+$ 

【0437】

製造工程 28-(e)

製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い、製造工程 28-(d) で得た化合物 130 mg を用いて下記の化合物 19 mg を得た。

【化 129】

FABMS:  $m/z$ 657  $[M+H]^+$ 

【0438】

製造工程 28-(f)

製造工程 28-(e) で得た化合物 19.0 mg を水 5.0 mL に溶解し、1 N 塩酸 0.5 mL を加え、アルゴン気流下 10% Pd-C 5 mg を加えた後、水素置換を行い室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過した後 CM-Sephadex ( $NH_4^+$ ) を用いて精製し、標題の化合物: 5-エピー-3'-N-メチルアルベカシン (16.0 mg) を得た。

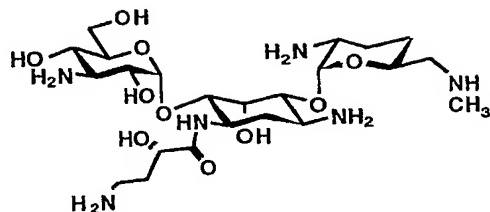
FABMS: 567  $[M+H]^+$ 

$^1H$ -NMR( $D_2O+ND_3$ )  $\delta$ : 1.40 (2H, m), 1.77 (4H, m), 1.95 (1H, m), 2.05 (1H, ddd,  $J=4.2, 5.1, 13.2$  Hz), 2.47 (3H, s), 2.70 (2H, m), 2.83 (4H, m), 3.26 (1H, m), 3.40 (1H, dd,  $J=9.8, 10.0$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J=2.2, 10.3$  Hz), 3.57 (1H, dd,  $J=3.9, 10.5$  Hz), 3.70 (1H, dd,  $J=7.0, 12.0$  Hz), 3.85 (3H, m), 3.93 (1H, dd,  $J=2.0, 12.0$  Hz), 4.23 (1H, dd), 4.31 (1H, m), 4.54 (1H, dd), 4.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0439】

実施例 295-エピー-6'-N-メチルアルベカシン

## 【化130】



## 製造工程 29-(a)

製造工程 12-(f) で得た化合物を用いて、製造工程 2-(a) の方法に従って水酸基のアセチル化を行い、得られた化合物を用いて製造工程 1-(d) および 1-(e) の方法に従い 5 位の水酸基の反転反応を行った後に、製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い脱保護を行い、標題の化合物：5-エピー 6'-N-メチルアルベカシンを得た。

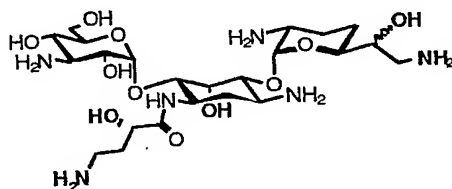
FABMS:  $m/z$  567  $[M+H]^+$

【0440】

## 実施例 30

6'-アミノメチル-6'-デアミノ-5-エピー 6'-ヒドロキシアルベカシン

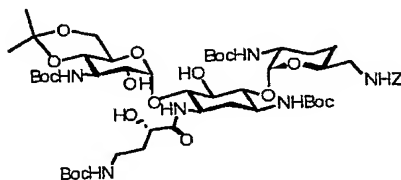
【化131】



## 製造工程 30-(a)

製造工程 12-(b) で得た化合物 620 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶かした溶液に、触媒量の  $p-TsOH \cdot H_2O$  および 2, 2-ジメトキシプロパン 210 mg を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加え、減圧濃縮し、得た残渣をイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させ、固体として下記の化合物 640 mg を得た。

【化132】

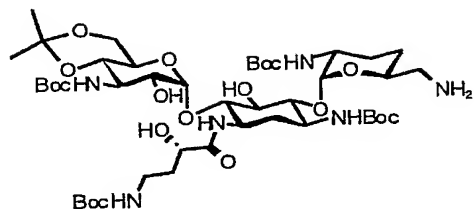


【0441】

## 製造工程 30-(b)

製造工程 30-(a) で得た化合物 640 mg をジオキサン 10 mL、メタノール 10 mL、水 8 mL に溶解し、水酸化パラジウム 170 mg を加え、水素圧 301 b s にて接触水素還元反応を 16 時間行った。反応液をセライトろ過し、メタノール：水 = 1：1 の溶液で洗浄後、ろ液を濃縮乾固し、下記の化合物 560 mg を得た。

## 【化133】

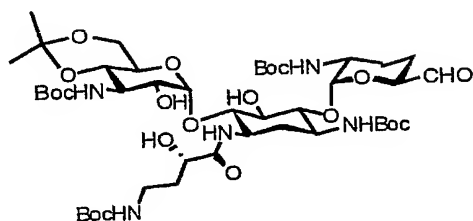


## 【0442】

## 製造工程 30-(c)

製造工程 30-(b) で得た化合物 500 mg をクロロホルム 12 mL、水 6 mL に溶解し、ニンヒドリン 440 mg、炭酸水素ナトリウム 210 mg を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得た溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン：メタノール=15：1)にて精製し、下記の化合物 256 mg を得た。

## 【化134】

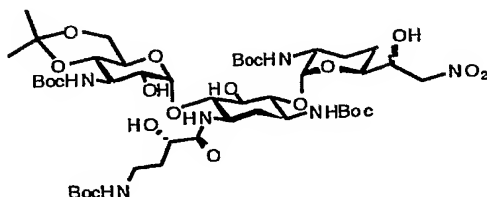


## 【0443】

## 製造工程 30-(d)

製造工程 30-(c) で得た化合物 100 mg を塩化メチレン 5 mL、テトラヒドロフラン 2 mL、メタノール 1 mL に溶解し、ニトロメタン 60 mg、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (1 M) 100 mg を加え 1 時間攪拌した。この反応液を 1 M の塩酸溶液で中和し、クロロホルムを加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。このようにして得た溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン：メタノール=15：1)にて精製し、下記の化合物 82 mg を得た。

## 【化135】



## 【0444】

## 製造工程 30-(e)

製造工程 30-(d) で得た化合物 82 mg をメタノール 7 mL、水 3 mL、酢酸 0.2 mL に溶解し、酸化白金 50 mg を加え、水素圧 401 b s で接触水素還元反応を 20 時間行った。反応液をセライトろ過し、メタノール：水=1：1 の溶液で洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、製造工程 1-(j) と同様の方法で脱保護した。こうして得た化合物を用い、製造工程 1-(a) の方法に従いアミノ基を保護した後、実施例 13 の方法に従って反応を行い、標題の化合物：6'-アミノメチル-6'-デアミノ-5-エピ-6'-ヒドロキシアルベカシン を得た。

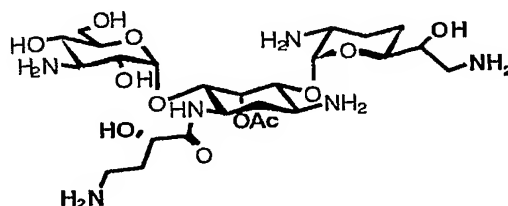
FABMS:  $m/z$  583  $[M+H]^+$

## 【0445】

実施例 3 1

6'-アミノメチル-6'-デアミノ-5-デオキシ-5-エピアセトキシ-6'-ヒドロキシャルペカシン

【化 1 3 6】

製造工程 3 1-(a)

実施例 3 0 と同様の方法で反応を行い、6'-アミノメチル-6'-デアミノ-5-エピアセトキシ-6'-ヒドロキシャルペカシンとともに、標題の化合物：6'-アミノメチル-6'-デアミノ-5-デオキシ-5-エピアセトキシ-6'-ヒドロキシャルペカシンを得た。

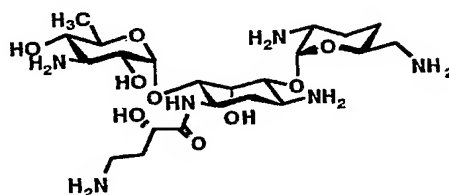
FABMS:  $m/z$  625  $[M+H]^+$

【0 4 4 6】

実施例 3 2

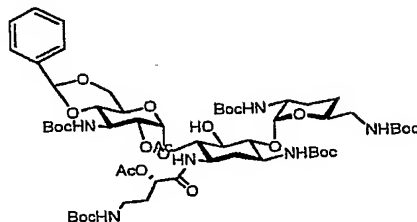
6'-デアキシ-5-エピアルペカシン

【化 1 3 7】

製造工程 3 2-(a)

製造工程 1-(a) で得た化合物 1.55 g を、ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し、 $p$ -TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O 100 mg、ベンズアルデヒドジメチルアセタール 2 mL を加え、5℃にて5時間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加え中和後、減圧濃縮し、得た残渣にピリジン 30 mL、無水酢酸 1.5 mL を加え、室温で3日間攪拌した。この反応液にメタノール 20 mL を加えた後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得た溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、酢酸エチル： $n$ -ヘキサン=1:1)にて精製し、下記の化合物 1.13 g を得た。

【化 1 3 8】

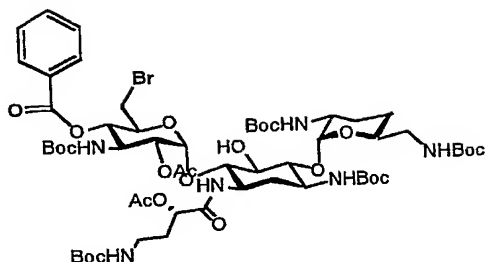


【0 4 4 7】

製造工程 3 2-(b)

製造工程 3 2-(a) で得た化合物 200 mg を四塩化炭素 6 mL に溶解し、 $N$ -ブロモコハク酸イミド 50 mg、炭酸バリウム 18 mg を加え、還流下 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、酢酸エチル：トルエン=1:1)にて精製し、下記の化合物 154 mg を得た。

【化139】

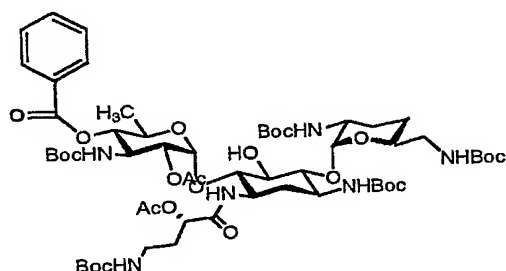


【0448】

製造工程 32-(c)

製造工程 8-(b) の方法に従い、製造工程 32-(b) で得た化合物 67 mg を用いてハロゲンの還元を行い、下記の化合物 65 mg を得た。

【化140】

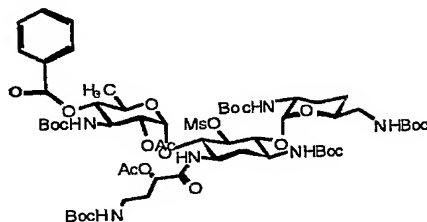


【0449】

製造工程 32-(d)

製造工程 1-(d) の方法に従い、製造工程 1-(c) で得た化合物 25 mg を用いて下記の化合物 30 mg を得た。

【化141】

TSPMS: m/z 1303 [M+H]<sup>+</sup>

【0450】

製造工程 32-(e)

製造工程 32-(d) で得た化合物 30 mg を用いて、製造工程 1-(e) の方法に従い反応を行い、得た化合物を引き続き製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従って脱保護し、標題の化合物: 6''-デオキシ-5-エピアルベカシンを得た。

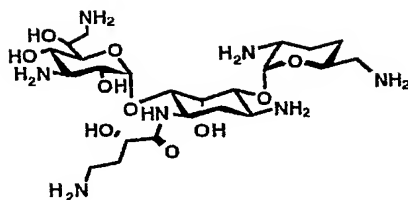
FABMS: m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>

【0451】

実施例 336''-アミノメチル-5-エピアルベカシン



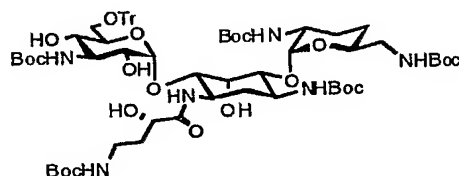
## 【化142】



## 製造工程 33-(a)

製造工程 13-(c) で得た化合物を用いて、製造工程 1-(i) の方法に従って水酸基を脱保護した後、得た化合物 0.33 g を用いて、製造工程 1-(g) の方法に従い、下記の化合物 0.32 g を得た。

## 【化143】

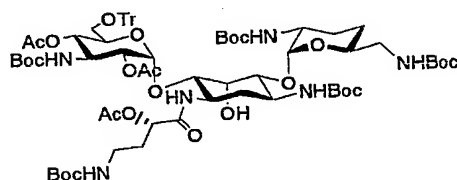


## 【0452】

## 製造工程 33-(b)

製造工程 2-(a) の方法に従い、製造工程 33-(a) で得た化合物 0.32 g を用いて、下記の化合物 0.29 g を得た。

## 【化144】

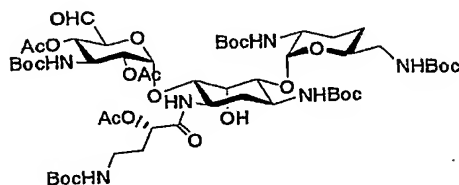


## 【0453】

## 製造工程 33-(c)

製造工程 33-(b) で得た化合物 0.36 g をジエチルエーテル 0.75 mL およびギ酸 0.75 mL に溶解して 20 分攪拌後、塩化メチレンで抽出し、飽和水酸化ナトリウム水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得た残渣をトルエン 12.3 mL、DMSO 1.6 mL に溶解し、ピリジン 0.085 mL、トリフルオロ酢酸 0.027 mL、および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.26 g を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出して減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝15：1）で精製し、下記の化合物 0.05 g を得た。

## 【化145】



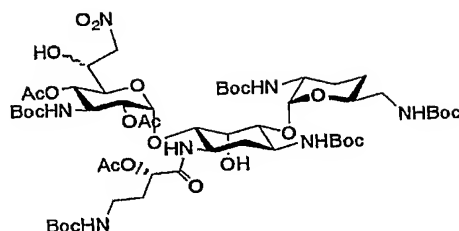
## 【0454】

## 製造工程 33-(d)

製造工程 30-(d) の方法に従い、製造工程 33-(c) で得た化合物 100 mg を用

いて、下記の化合物 38 mg を得た。

【化 146】



【0455】

製造工程 33 - (e)

製造工程 30 - (e) の方法に従い、製造工程 33 - (d) で得た化合物 38 mg を用いて、標題の化合物：6'' - アミノメチル - 5 - エピアルベカシン (20 mg) を得た。

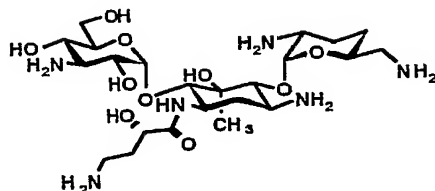
FABMS: m/z 582 [M+H]<sup>+</sup>。

【0456】

実施例 34

5 - メチルアルベカシン

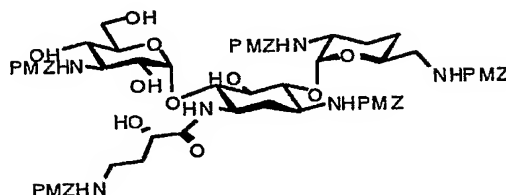
【化 147】



製造工程 34 - (a)

実施例 14 - (a) の方法に従い、下記の化合物 6.61 g を得た。

【化 148】

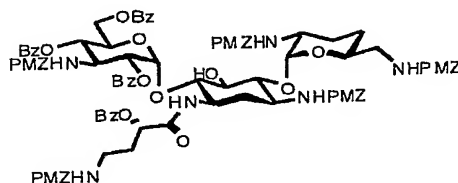


【0457】

製造工程 34 - (b)

製造工程 34 - (a) で得た化合物の 4.11 g をピリジン 50 mL に溶解し、氷冷下にてベンゾイルクロライド 2.05 g の塩化メチレン 9 mL 溶液を加えた。この溶液を氷冷下 0.5 時間攪拌した後、室温まで昇温し、4 時間攪拌した。その後、この溶液に水 0.1 mL を加えた後に減圧濃縮した。この残渣に酢酸エチルを加え、水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で、順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後に濃縮乾固し、下記の化合物 5.22 g を得た。

【化 149】



【0458】

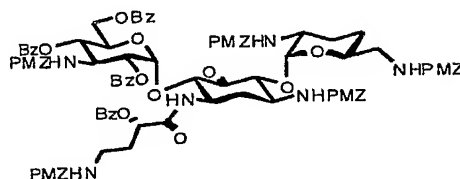
製造工程 34 - (c)

製造工程 34 - (b) にて得た化合物 1.197 g を、ジメチルスルホキサイド 5 mL

出証特 2005-3017571

に溶解し、無水酢酸 1.5 mL を加え、室温で 3 日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL を加え、1 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で、順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固して、下記の化合物 1.20 g を得た。

## 【化 150】

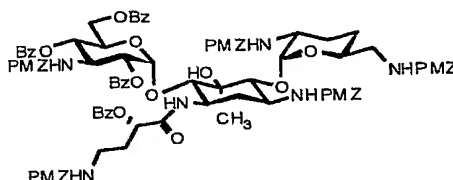


## 【0459】

## 製造工程 34-(d)

製造工程 34-(c) で得た化合物 320 mg を、テトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、氷冷下、メチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液 (0.93 mmol/mL) 0.97 mL を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。このようにして得た溶液を減圧濃縮し、残渣を Preparative TLC (展開系、クロロホルム：メタノール=30:1) にて精製し、下記の化合物 100 mg を得た。

## 【化 151】



## 【0460】

## 製造工程 34-(e)

製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い、製造工程 34-(d) で得た化合物 100 mg を用いて、標題の化合物：5-メチルアルベカシン (5.1 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  567  $[M+H]^+$ ;

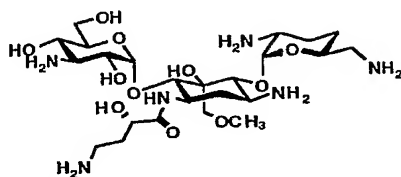
$^1H$ -NMR (D<sub>2</sub>O+DCI)  $\delta$ : 1.63-1.73 (1H, m), 1.86 (1H, ddd,  $J=12.4, 12.4, 12.4$  Hz), 1.96-2.03 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.21 (1H, ddt,  $J=3.7, 7.1, 14.7$  Hz), 2.31 (1H, ddd,  $J=4.4, 4.4, 13.0$  Hz), 3.21 (2H, d,  $J=7.1, 7.1$  Hz), 3.21 (1H, dd,  $J=6.8, 13.1$  Hz), 3.32 (1H, dd,  $J=3.5, 13.5$  Hz), 3.37 (3H, s), 3.42 (1H, dd,  $J=10.5, 10.5$  Hz), 3.47-3.56 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.75 (1H, dd,  $J=10.0, 10.0$  Hz), 3.79-3.84 (3H, m), 3.87 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 4.06 (1H, dt,  $J=3.2, 10.3$  Hz), 4.10-4.16 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 5.16 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.83 (1H, d,  $J=3.7$  Hz)。

## 【0461】

## 実施例 35

## 5-メトキシメチルアルベカシン

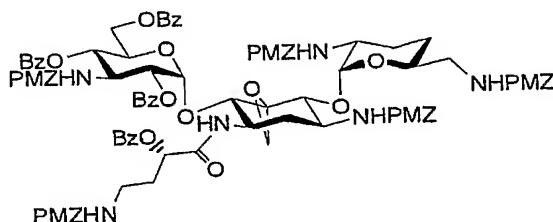
## 【化 152】



製造工程 35-(a)

製造工程 34-(c) で得た化合物の 60 mg を、メタノール 4 mL に溶解し、氷冷下、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 (0.6 mmol/mL) 1.0 mL を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開系、クロロホルム: メタノール = 30:1) にて精製し、下記の化合物 50.6 mg を得た。

## 【化 153】



## 【0462】

製造工程 35-(b)

製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い、製造工程 35-(a) で得た化合物の 44 mg を用いて、標題の化合物: 5-メトキシメチルアルベカシン (5.8 mg) を得た。

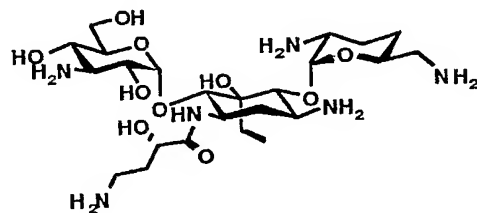
FABMS:  $m/z$  597  $[M+H]^+$  ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ )  $\delta$ : 1.69-1.75 (1H, m), 1.90 (1H, ddd,  $J=12.7, 12.7, 12.7$  Hz), 1.99-2.06 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.24 (1H, ddt,  $J=3.9, 7.3, 14.4$  Hz), 2.39 (1H, ddd,  $J=4.6, 4.6, 12.9$  Hz), 3.20-3.24 (1H, m), 3.24 (2H, dd,  $J=7.4, 7.4$  Hz), 3.35 (1H, d,  $J=3.4, 13.6$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J=10.5, 10.5$  Hz), 3.50 (3H, s), 3.63-3.68 (1H, m), 3.77 (1H, dd,  $J=10.0, 10.0$  Hz), 3.82 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 3.86 (1H, dd,  $J=3.7, 10.0$  Hz), 3.87 (2H, d,  $J=2.9$  Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 3.94 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 4.06 (1H, dt,  $J=2.9, 10.0$  Hz), 4.12 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.26 (1H, dd,  $J=3.4, 6.9, 6.9, 6.9$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J=3.6, 6.9$  Hz), 4.35-4.40 (1H, m), 5.19 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.76 (1H, d,  $J=3.2$  Hz)。

## 【0463】

実施例 365-ビニルアルベカシン

## 【化 154】

製造工程 36-(a)

製造工程 34-(c) で得た化合物とビニルマグネシウムブロマイドを製造工程 34-(d) の方法に準じて反応させ、次いで製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い脱保護し、精製して、標題の化合物: 5-ビニルアルベカシンを得た。

TSPMS:  $m/z$  579  $[M+H]^+$  ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.45 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.71-1.79 (3H, m), 1.89-1.94 (1H, m), 2.10 (1H, ddd,  $J=4.4, 4.4, 13.2$  Hz), 2.64-2.68 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 2.85 (1H, ddd,  $J=4.4, 4.4, 11.7$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=10.0, 10.0$  Hz), 3.01-3.08 (1H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=10.0, 10.0$  Hz), 3.37 (1H, dd,  $J=3.6, 10.2$  Hz), 3.43 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.70-3.85 (4H, m), 3.99 (1H, dt,  $J=2.9, 10.2$  Hz'), 4.07 (1H, ddd,  $J=4$

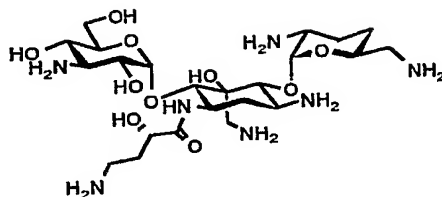
.4, 10.8, 10.8 Hz), 4.18 (1H, dd, J=3.9, 9.2 Hz), 4.98 (1H, d, J=4.0 Hz), 5.12 (1H, d, J=3.4 Hz), 5.53 (1H, dd, J=1.4, 10.9 Hz), 5.58 (1H, dd, J=1.4, 17.1 Hz), 6.09 (1H, dd, J=10.7, 16.8 Hz)。

【0464】

### 実施例 37

#### 5-アミノメチルアルベカシン

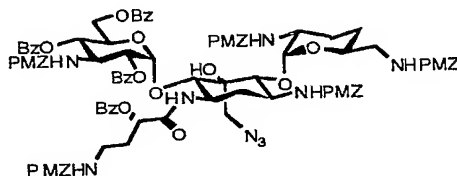
【化155】



#### 製造工程 37-(a)

製造工程 35-(a) で得た化合物 50mg をジメチルホルムアミド 0.5 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 5.4mg を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後に酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。このようにして得た溶液を減圧濃縮し、残渣を Preparative TLC (展開系、クロロホルム：メタノール=30：1) にて精製し、下記の化合物 24.3mg を得た。

【化156】

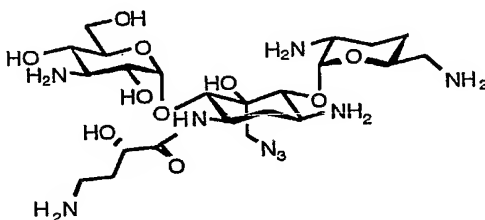


【0465】

#### 製造工程 37-(b)

製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い、製造工程 37-(a) で得た化合物 24.3mg から下記の化合物 5.3mg を得た。

【化157】



TSPMS: m/z608[M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O+DCI) δ: 1.66-1.77 (1H, m), 1.92 (1H, ddd, J=12.4, 12.4, 12.4 Hz), 1.99-2.07 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.22 (1H, ddt, J=3.9, 7.3, 14.4 Hz), 2.38 (1H, ddd, J=4.9, 4.9, 12.9 Hz), 3.22 (2H, dd, J=7.1, 7.1 Hz), 3.23 (1H, dd, J=6.8, 13.9 Hz), 3.34 (1H, dd, J=3.4, 13.4 Hz), 3.44 (1H, dd, J=10.5, 10.5 Hz'), 3.65-3.70 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J=10.0, 10.0 Hz), 3.80-3.85 (2H, m), 3.87 (2H, d, J=3.4 Hz), 3.91 (1H, d, J=13.7 Hz), 3.96 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.05 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.08 (1H, dt, J=3.4, 9.8 Hz), 4.14 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.21-4.33 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J=3.7, 9.3 Hz), 5.18 (1H, d, J=3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J=3.5 Hz)。

【0466】

製造工程 37-(c)

製造工程 37-(b) で得た化合物 5. 3mg を水 1mL に溶解し、10% パラジウム-炭素 4. 6mg を加え、室温且つ常圧にて 3 時間接触水素還元を行った。この反応液をろ過し、減圧濃縮して得た残渣を CM-Sephadex ( $\text{NH}_4^+$ ) (展開系; 水: 濃アンモニア水=10:1) にて精製し、標題の化合物: 5-アミノメチルアルベカシン 4. 0mg を得た。

TSPMS:  $m/z$ 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$

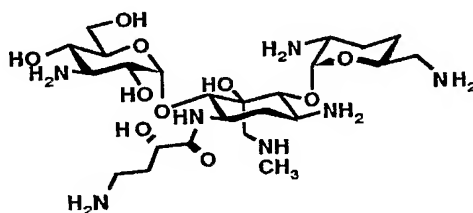
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.81 (1H, m), 1.95-2.10 (3H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.25 (1H, ddt,  $J=3.7, 7.1, 14.4$  Hz), 2.42 (1H, ddd,  $J=4.8, 4.8, 12.9$  Hz), 3.25 (2H, dd,  $J=7.3, 7.3$  Hz), 3.35-3.40 (3H, m), 3.55 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 3.56-3.65 (1H, m), 3.61 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 3.74-3.77 (1H, m), 3.78 (1H, dd,  $J=10.0, 10.0$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J=4.1, 11.8$  Hz), 3.92 (1H, dd,  $J=3.9, 11.2$  Hz), 3.97 (1H, dd,  $J=2.2, 12.2$  Hz), 4.05 (1H, ddd,  $J=2.2, 4.1, 10.0$  Hz), 4.27 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.30-4.45 (4H, m), 5.29 (1H, d,  $J=4$  Hz), 5.81 (1H, d,  $J=3.2$  Hz)。

【0467】

実施例 38

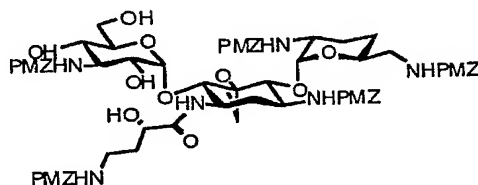
5-メチルアミノメチルアルベカシン

【化158】

製造工程 38-(a)

製造工程 35-(a) で得た化合物 150mg を、メタノール: 塩化メチレン=1:1 の溶液 5mL の溶解した。この溶液に、1mol/l の水酸化ナトリウム水溶液 0. 5mL を加え、室温で 4 時間攪拌した。この反応液を 1mol/l の塩酸によって中和後、減圧濃縮した。この残渣を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、下記の化合物 110mg を得た。

【化159】



FABMS:  $m/z$ 1423 $[\text{M}+\text{K}]^+$ 。

【0468】

製造工程 38-(b)

製造工程 38-(a) にて得た化合物 10mg に、エタノール 1mL、40% メチルアミン水溶液 1. 1mg を加え 80℃ で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得た残渣を製造工程 1-(j) の方法に従って脱保護し、精製して、標題の化合物: 5-メチルアミノメチルアルベカシン (3. 7mg) を得た。

TSPMS:  $m/z$ 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3$ ) , 1.38 (1H, ddd,  $J=12.7, 12.7, 12.7$  Hz), 1.41-1.44 (1H, m), 1.62-1.79 (4H, m), 1.91-1.93 (1H, m), 2.22 (1H, ddd,  $J=4.7, 4.7, 13.2$  Hz), 2.46 (3H, s), 2.65-2.70 (2H, m), 2.76-2.81 (2H, m), 2.90 (1H, dd,  $J=10.3, 10.3$  Hz), 2.93-3.01 (2H, m)

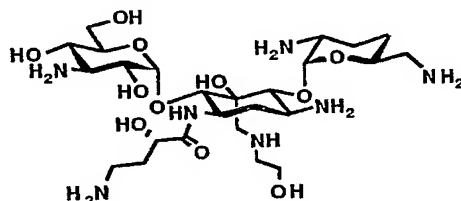
), 3.05 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 3.10 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 3.31 (1H, dd,  $J=9.8, 9.8$  Hz), 3.39 (1H, dd,  $J=3.8, 10.4$  Hz), 3.41 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.74-3.81 (3H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.04 (1H, ddd,  $J=2.6, 3.9, 10.3$  Hz), 4.11 (1H, ddd,  $J=4.4, 12.2, 12.2$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J=3.7, 9.3$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=3.4$  Hz)。

【0469】

### 実施例 39

5-(2-ヒドロキシエチル) アミノメチルアルベカシン

【化160】



### 製造工程 39-(a)

製造工程 38-(b) の方法に従い、製造工程 38-(a) の化合物 12.3 mg と ヒドロキシエチルアミンを反応させ、標題の化合物：5-(2-ヒドロキシエチル) アミノメチルアルベカシン (4.4 mg) を得た。

TSPMS:  $m/z$  626  $[M+H]^+$  ;

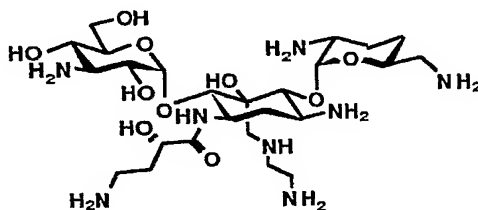
$^1H$ -NMR ( $D_2O+ND_3$ )  $\delta$  : 1.35 (1H, ddd,  $J=12.7, 12.7, 12.7$  Hz), 1.37-1.50 (1H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.04 (1H, ddd,  $J=4.6, 4.6, 13.2$  Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 2.72-2.83 (4H, m), 2.85-3.00 (3H, m), 3.00 (1H, d,  $J=13.0$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J=13.0$  Hz), 3.31 (1H, dd,  $J=9.8, 9.8$  Hz), 3.38 (1H, dd,  $J=3.7, 10.5$  Hz), 3.39 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 3.75-3.83 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.13 (1H, ddd,  $J=3.9, 11.4, 11.4$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=4.2$  Hz)。

【0470】

### 実施例 40

5-(2-アミノエチル) アミノメチルアルベカシン

【化161】



### 製造工程 40-(a)

製造工程 38-(b) の方法に従い、製造工程 38-(a) の化合物 15 mg と ジアミノエタンとを反応させ、標題の化合物：5-(2-アミノエチル) アミノメチルアルベカシン (4.4 mg) を得た。

TSPMS:  $m/z$  625  $[M+H]^+$  ;

$^1H$ -NMR ( $D_2O+ND_3$ )  $\delta$  : 1.35 (1H, ddd,  $J=12.9, 12.9, 12.9$  Hz), 1.42 (1H, dddd,  $J=4.9, 12.4, 12.4, 12.4$  Hz), 1.64 (1H, dddd,  $J=3.7, 12.4, 12.4, 12.4$  Hz), 1.71-1.79 (3H, m), 1.91-1.93 (1H, m), 2.03 (1H, ddd,  $J=4.7, 4.7, 13.2$  Hz), 2.62-2.82 (6H, m), 2.88-2.99 (3H, m), 2.99 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.31 (1H, dd,  $J=9.7, 9.7$  Hz), 3.38 (1H, dd,  $J=3.7, 10.5$  Hz), 3.40 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 3.73-3.79 (3H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.02 (1H, dt,  $J=2.9, 9.5$  Hz), 4.13 (1H, ddd,  $J=3.8, 11.4, 11.4$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=4.2$  Hz)。

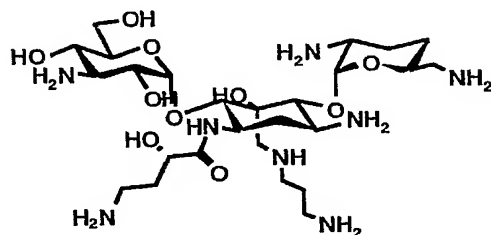
Hz), 4.18 (1H, dd,  $J=3.6, 9.2$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=3.2$  Hz)。

【0471】

実施例 4 1

5-(3-アミノプロピル)アミノメチルアルベカシン

【化162】



製造工程 4 1-(a)

製造工程 3 8-(b)の方法に従い、製造工程 3 8-(a)の化合物 30mgと 1, 3-ジアミノプロパンとを反応させ、標題の化合物: 5-(3-アミノプロピル)アミノメチルアルベカシン (4.0mg)を得た。

FABMS:  $m/z$  639  $[M+H]^+$ ;

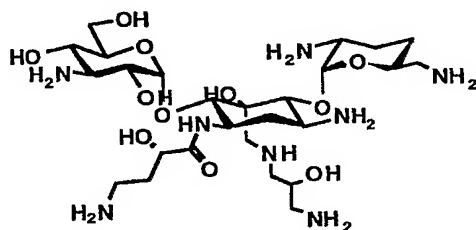
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O} + \text{ND}_3) \delta$ : 1.36 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.72 (5H, m), 1.94 (1H, m), 2.04 (1H, ddd,  $J=4.4, 13.2$  Hz), 2.68 (2H, m), 2.73 (4H, m), 2.78 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.32 (1H, dd,  $J=10.0$  Hz), 3.39 (2H, m), 3.79 (3H, m), 3.89 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.12 (1H, ddd,  $J=4.3, 11.4$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J=3.4$  Hz)。

【0472】

実施例 4 2

5-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)アミノメチルアルベカシン

【化163】



製造工程 4 2-(a)

製造工程 3 8-(b)の方法に従い、製造工程 3 8-(a)の化合物 30mgと 1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンとを反応させ、標題の化合物: 5-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)アミノメチルアルベカシン (10.2mg)を得た。

TSPMS:  $m/z$  655  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O} + \text{ND}_3) \delta$ : 1.47 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.83 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.76 (6H, m), 2.90 (2H, m), 3.04 (4H, m), 3.16 (1H, dd,  $J=10.0, 13.0$  Hz), 3.40 (1H, m), 3.47 (2H, m), 3.86 (3H, m), 3.98 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.23 (1H, dd), 4.31 (1H, m), 4.54 (1H, dd), 4.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

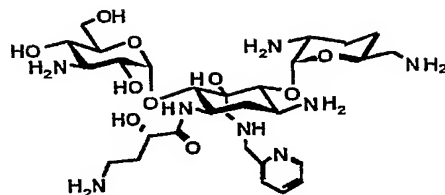
【0473】

実施例 4 3

5-(2-ピリジルメチル)アミノメチルアルベカシン



## 【化 1 6 4】

製造工程 4 3 - (a)

製造工程 3 8 - (b) の方法に従い、製造工程 3 8 - (a) の化合物 20 mg と 2 - (アミノメチル) ピリジンとを反応させ、標題の化合物：5 - (2 - ピリジルメチル) アミノメチルアルベカシン (10.2 mg) を得た。

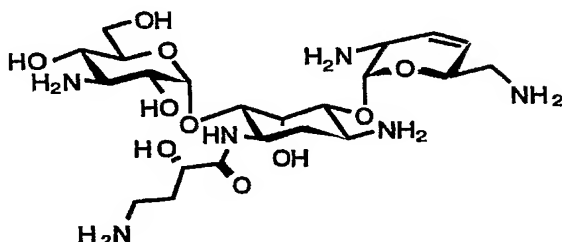
TSPMS:  $m/z$  673  $[M+H]^+$ 。

【0 4 7 4】

実施例 4 4

3', 4' - ジデヒドロ - 5 - エピアルベカシン

【化 1 6 5】

製造工程 4 4 - (a)

実施例 1 3 の方法に準じて、3', 4' - ジデヒドロアルベカシンを用いて、標題の化合物：3', 4' - ジデヒドロ - 5 - エピアルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$  551  $[M+H]^+$ ；

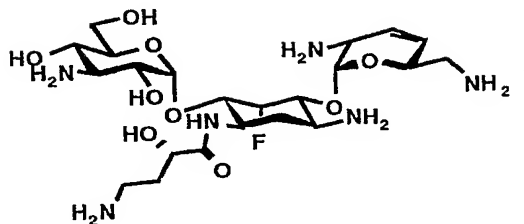
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ )  $\delta$ : 1.77 (1H, ddd,  $J=12.7, 12.7, 12.7$  Hz), 1.92-2.01 (1H, m), 2.19 (1H, ddt,  $J=3.90, 7.32, 14.16$  Hz), 2.30 (1H, ddd,  $J=4.89, 4.89, 12.69$  Hz), 3.18 (2H, dd,  $J=7.32, 7.32$  Hz), 3.30 (1H, dd,  $J=6.34, 13.67$  Hz), 3.36 (1H, dd,  $J=3.90, 13.67$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=10.25, 10.25$  Hz), 3.62 (1H, dd,  $J=9.77, 9.77$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J=6.83, 11.72$  Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.81 (1H, dd,  $J=3.42, 10.75$  Hz), 3.89 (1H, ddd,  $J=1.96, 6.84, 9.28$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J=1.95, 11.72$  Hz), 4.06 (1H, dd,  $J=2.44, 10.74$  Hz), 4.19-4.25 (2H, m), 4.29 (1H, dd,  $J=3.91, 9.28$  Hz), 4.36 (1H, ddd,  $J=4.88, 10.75, 10.75$  Hz), 4.72-4.90 (2H, m), 5.18 (1H, d,  $J=3.91$  Hz), 5.59 (1H, d,  $J=3.91$  Hz), 6.04 (1H, ddd,  $J=2.93, 2.93, 10.75$  Hz), 6.18 (1H, ddd,  $J=2.44, 2.44, 10.25$  Hz)。

【0 4 7 5】

実施例 4 5

5 - デオキシ - 3', 4' - ジデヒドロ - 5 - エピフルオロアルベカシン

## 【化166】

製造工程 45 - (a)

実施例 13 及び製造工程 2 - (e) の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシンから標題の化合物：5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピフルオロアルベカシンを得た。

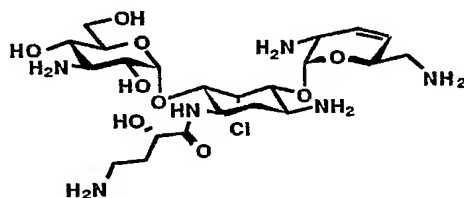
FABMS:  $m/z$  553  $[M+H]^+$ 。

【0476】

実施例 46

5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピクロロアルベカシン

【化167】

製造工程 46 - (a)

実施例 16 の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシン 161 mg から、標記化合物：5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピクロロアルベカシン (86 mg) を得た。

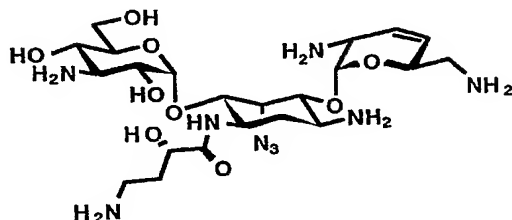
FABMS:  $m/z$  569  $[M+H]^+$ 。

【0477】

実施例 47

5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアジドアルベカシン

【化168】

製造工程 47 - (a)

実施例 17 の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシンから標記化合物：5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアジドアルベカシンを得た。

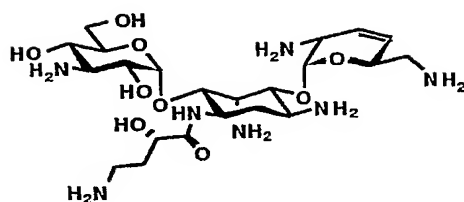
FABMS:  $m/z$  576  $[M+H]^+$ 。

【0478】

実施例 48

5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアミノアルベカシン

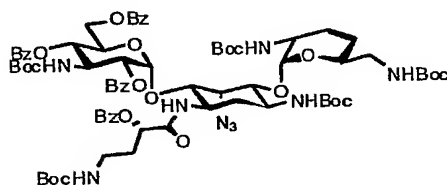
## 【化169】



## 製造工程 48-(a)

実施例 17 の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシン 161 mg から、下記の化合物 86 mg を得た。

## 【化170】

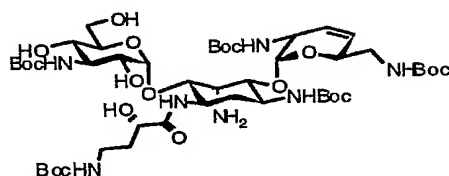


## 【0479】

## 製造工程 48-(b)

製造工程 48-(a) で得た化合物 85 mg をジメチルホルムアミド 2 mL、水 6  $\mu$ L に溶解し、トリブチルホスフィン 0.03 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、水、10% 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて脱水し、濃縮乾固した。得た化合物 (5-エピアミノ体) を塩化メチレン 2.4 mL およびメタノール 1.2 mL に溶解し、氷冷下、0.5 M ナトリウムメトキサイド 0.1 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液にドライアイスを加えた後、減圧濃縮し、得た残渣をヘキサン、イソプロピルエーテル、水で洗浄後減圧乾燥し、下記の化合物 54 mg を得た

## 【化171】



## 【0480】

## 製造工程 48-(c)

製造工程 1-(j) の方法に従い、製造工程 48-(b) で得た化合物の 54 mg から、標記化合物: 5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアミノアルベカシン (17 mg) を固体として得た。

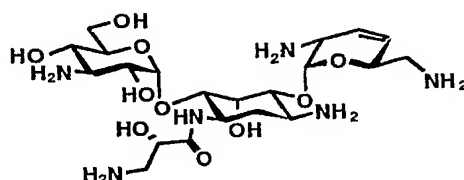
FABMS: m/z 550 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0481】

## 実施例 49

1-N-[(S)-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル)]-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピジベカシン

【化172】

製造工程 49 - (a)

2', 3, 6' - トリー N - (t - ブトキシカルボニル) - 3'' - N - トリフルオロアセチル - 3', 4' - ジデヒドロジベカシン 2.70 g を用いて、製造工程 9 - (a) の方法に従って反応を行った。こうして得た化合物 (3.03 g) を用いて、製造工程 1 - (c) の方法に従って、ベンゾイル化した化合物 (2.55 g) を得た。この化合物を用いて製造工程 1 - (d) および (e) の方法に従って反応を行った後、さらに製造工程 1 - (i) の方法に従って反応を行い、ベンゾイル基及びアセチル基を脱保護した化合物 (1.77 g) を得た。この化合物 350 mg を、無水テトラヒドロフラン 4 mL に溶解した。さらに、冷却下、反応中に液体アンモニア 20 mL を捕集し、金属ナトリウム 200 mg を加えた。この反応液が深青色を 10 分継続した後、塩化アンモニウムを 515 mg 加えて反応を停止した。反応中の液体アンモニアを室温、窒素気流下にて留去後、反応液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルム：メタノール = 5 : 1 で抽出し、酢酸で pH 6 とした。この溶液を濃縮乾固して得た化合物を、製造工程 9 - (m) の方法に従って反応させ、さらに製造工程 1 - (j) の方法に従って脱保護し、標題の化合物：1-N-[ (S) - (3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル) ]-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピジベカシン (28 mg) を得た。

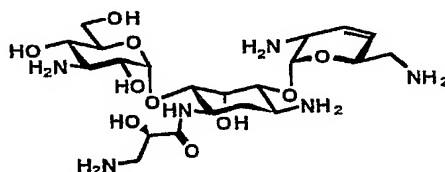
FABMS: m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>。

【0482】

実施例 50

1-N-[ (R) - (3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル) ]-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピジベカシン

【化173】

製造工程 50 - (a)

実施例 49 の方法に準じて反応を行い、標題の化合物：1-N-[ (R) - (3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル) ]-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピジベカシンを得た。

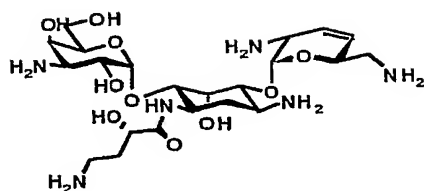
FABMS: m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>。

【0483】

実施例 51

3', 4'-ジデヒドロ-5, 4''-ジエピアルベカシン

【化 1 7 4】



## 製造工程 5 1 - (a)

製造工程 5-1-(a)  
実施例 1 の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシンから、標題の化合物：  
3', 4'-ジデヒドロ-5, 4"-ジエピアルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$  551  $[M+H]^+$  ;

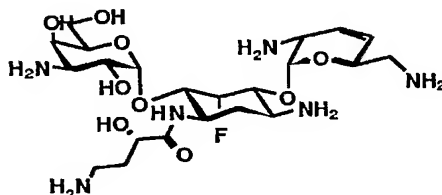
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O+ND<sub>3</sub>) δ : 1.35 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J=2.9, 10.7 Hz), 3.18 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.59 (1H, dd, J=3.9, 10.7 Hz), 3.76 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J=2.7, 10.7 Hz), 3.89 (1H, brd), 4.09 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=3.6, 9.3 Hz), 4.26 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=4.0 Hz), 5.16 (1H, d, J=4.2 Hz), 5.80 (1H, s), 5.80 (1H, s)。

【0 4 8 4】

### 实施例 5 2

実施例 52  
5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4"-エピ-5-エピフルオロアルベカシン

【化1 7 5】



## 製造工程 52 - (a)

製造工程 52-(a)  
実施例 2 の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシンから、標題の化合物：  
5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4"-エピ-5-エピフルオロアルベカシンを  
得た。

FABMS:  $m/z$  553  $[M+H]^+$  ;

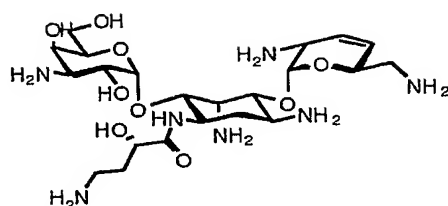
<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O+DCI) δ : 1.70 (1H, ddd, J=12.7, 12.7, 12.7 Hz), 1.76–1.86 (1H, m), 2.03 (1H, ddt, J=3.90, 7.32, 14.65 Hz), 2.20 (1H, ddd, J=4.39, 4.39, 13.19 Hz), 3.03 (2H, dd, J=7.33, 7.33 Hz), 3.12 (1H, dd, J=6.35, 13.67 Hz), 3.22 (1H, dd, J=3.42, 13.67 Hz), 3.49 (1H, dd, J=2.93, 11.23 Hz), 3.59–3.66 (1H, m), 3.63 (2H, d, J=5.86 Hz), 3.84 (1H, dd, J=3.91, 10.74 Hz), 3.95–4.04 (3H, m), 4.07–4.10 (1H, m), 4.14 (1H, d, J=3.91, 9.28 Hz), 4.15–4.23 (2H, m), 4.54–4.56 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=3.91 Hz), 5.48 (1H, d, J=3.91 Hz), 5.50 (1H, d, J=51.27 Hz), 5.86 (1H, ddd, J=1.95, 1.95, 11.23 Hz), 6.00 (1H, ddd, J=1.95, 1.95, 10.74 Hz)。

【 0 4 8 5 】

### 实施例 53

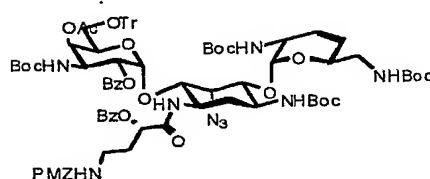
実施例 53  
5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4"-エピ-5-エピアミノアルベカシン

## 【化176】

製造工程 53-(a)

実施例 4 の方法に準じて、3', 4'-ジデヒドロアルベカシンから、下記の化合物を得た。

## 【化177】



## 【0486】

製造工程 53-(b)

製造工程 48-(b) および 48-(c) の方法に従い、製造工程 53-(a) で得た化合物の 150 mg から、標題の化合物：5-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-4''-エピー-5-エピアミノアルベカシン (10 mg) を固体として得た。

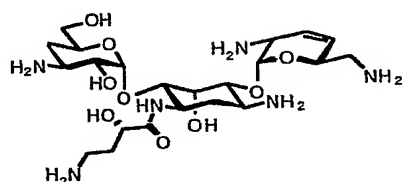
ESIMS:  $m/z 572 [M+Na]^+$

## 【0487】

実施例 54

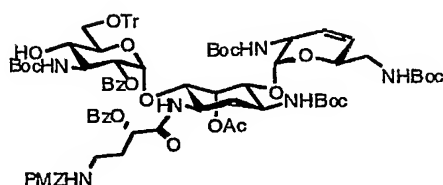
4''-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアルベカシン

## 【化178】

製造工程 54-(a)

3, 2', 6', 3''-テトラ-N-tert-ブトキシカルボニル-3', 4'-ジデヒドロ-4''-p-メトキシベンジルオキシカルボニルアルベカシン 1.50 g を用いて、製造工程 1-(b) ~ 1-(g) の方法に従って反応を行い、下記の化合物 0.74 g を得た。

## 【化179】

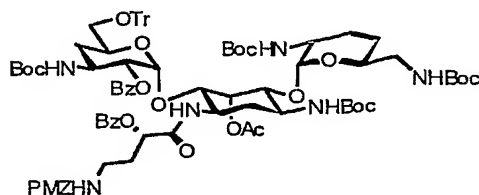


## 【0488】

製造工程 54-(b)

製造工程 54-(a) で得た化合物 300 mg を用いて、製造工程 8-(a) および 8-(b) の方法に従って反応を行い、下記の化合物 100 mg を得た。

【化 180】



【0489】

製造工程 54-(c)

製造工程 54-(b) で得た化合物 97 mg を用いて製造工程 1-(i) および 1-(j) の方法に従い脱保護を行い、標題の化合物: 4''-デオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-5-エピアルベカシン (20 mg) を得た。

ESIMS:  $m/z$  557  $[M+Na]^+$ 

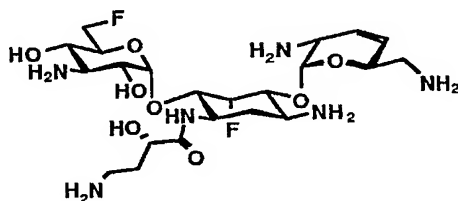
$^1H$ -NMR ( $D_2O+DCI$ )  $\delta$ : 1.68 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.73 (5H, m), 4.05 (1H, dd,  $J=2.4, 10.7$  Hz), 4.21 (2H, m), 4.25 (1H, brs), 4.32 (1H, dd,  $J=3.7, 9.3$  Hz), 4.38 (1H, m), 4.75 (1H, brs), 5.22 (1H,  $J=3.6$  Hz), 5.61 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 6.07 (1H, m), 6.21 (1H, m)。

【0490】

実施例 55

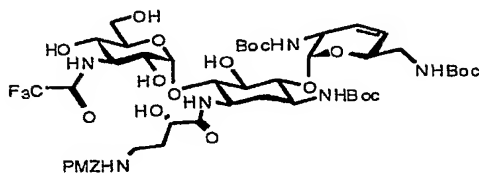
5, 6''-ジデオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-6''-フルオロ-5-エピフルオロアルベカシン

【化 181】

製造工程 55-(a)

2', 3, 6'-トリ-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3''-N-トリフルオロアセチル-3', 4'-ジデヒドロジベカシン (2.537 g) と (S)-4-(*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシブタン酸とを、実施例 9 の方法に準じて反応させ、下記の化合物 3.325 g を得た。

【化 182】

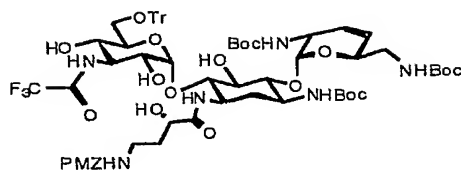


【0491】

製造工程 55-(b)

製造工程 1-(g) の方法に従い、製造工程 55-(a) で得た化合物 2.80 g から、下記の化合物 1.71 g を得た。

## 【化183】

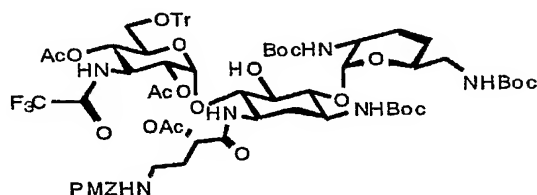


## 【0492】

## 製造工程 55-(c)

製造工程 2-(a) の方法に従い、製造工程 55-(b) で得た化合物 1.54 g から、下記の化合物 1.64 g を得た。

## 【化184】

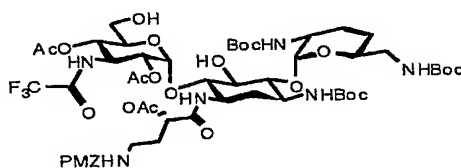


## 【0493】

## 製造工程 55-(d)

製造工程 55-(c) で得た化合物 1.08 g を用いて、製造工程 33-(c) の方法に従ってトリフェニルメチル基の除去を行い、下記の化合物 700 mg を得た。

## 【化185】

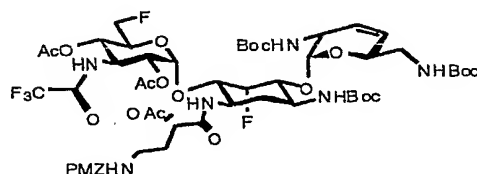


## 【0494】

## 製造工程 55-(e)

製造工程 2-(e) の方法に従い、製造工程 55-(d) で得た化合物 340 mg から、下記の化合物 180 mg を得た。

## 【化186】



## 【0495】

## 製造工程 55-(f)

製造工程 9-(b) および製造工程 1-(j) の方法に従い、製造工程 55-(e) で得た化合物 180 mg から、標題の化合物：5, 6''-ジデオキシ-3', 4'-ジデヒドロ-6''-フルオロ-5-エピフルオロアルベカシン (17 mg) を得た。

FABMS: m/z 555 [M+H]<sup>+</sup>;

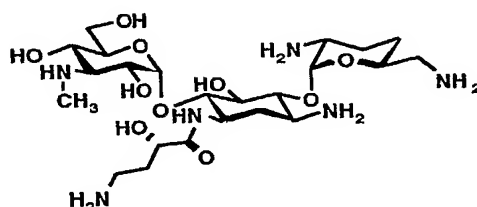


$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}) \delta$ : 1.71 (1H, ddd,  $J=12.7, 12.7, 12.7$  Hz), 1.77-1.89 (1H, m), 2.03 (1H, ddt,  $J=3.90, 7.32, 14.65$  Hz), 2.19 (1H, ddd,  $J=4.40, 4.40, 12.70$  Hz), 3.02 (2H, dd,  $J=7.32, 7.32$  Hz), 3.14 (1H, dd,  $J=6.35, 13.67$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J=3.42, 13.67$  Hz), 3.29 (1H, dd,  $J=10.25, 10.25$  Hz), 3.59 (1H, dd,  $J=10.26, 10.26$  Hz), 3.62-3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=3.42, 10.75$  Hz), 3.90-3.99 (1H, m), 4.02 (1H, ddd,  $J=1.96, 10.74, 28.30$  Hz), 4.08-4.10 (1H, m), 4.14 (1H, dd,  $J=3.42, 9.28$  Hz), 4.17-4.25 (2H, m), 4.54-4.74 (3H, m'), 5.07 (1H, d,  $J=3.91$  Hz), 5.31 (1H, d,  $J=51.76$  Hz), 5.50 (1H, d,  $J=3.91$  Hz), 5.87 (1H, ddd,  $J=2.44, 2.44, 10.74$  Hz), 6.01 (1H, ddd,  $J=1.95, 1.95, 10.74$  Hz)。

【0496】

実施例 563''-N-メチルアルベカシン

【化187】

製造工程 56-(a)

製造工程 28-(b) で得た化合物 4. 10 g を用いて、製造工程 1-(j) の方法に従い脱保護を行い、さらに製造工程 28-(f) の方法に従って反応を行い、標題の化合物: 3''-N-メチルアルベカシン (1.54 g) を得た。

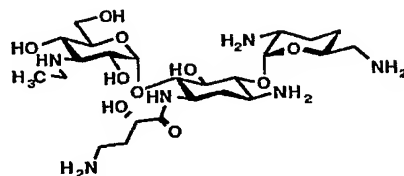
FABMS:  $m/z$  567  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ;

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{ND}_3)$ ,  $\delta$ : 1.55 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.87 (3H, m), 2.04 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.87 (3H, m), 2.98 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.46 (1H, dd,  $J=9.3$  Hz), 3.57 (1H, dd,  $J=9.7, 10.0$  Hz), 3.64 (1H, dd,  $J=3.6, 10.5$  Hz), 3.86 (4H, m), 3.98 (1H, m), 4.10 (2H, m), 4.30 (1H, dd,  $J=3.6, 9.3$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.27 (1H, d,  $J=3.5$  Hz)。

【0497】

実施例 573''-N-エチルアルベカシン

【化188】

製造工程 57-(a)

製造工程 28-(b) において、ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを用いて反応を行って得た化合物を用いて、製造工程 56-(a) の方法に従い、標題の化合物: 3''-N-エチルアルベカシンを得た。

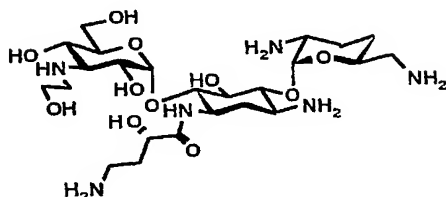
FABMS:  $m/z$  581  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ;

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}) \delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.42-1.58 (1H, m), 1.62-2.13 (7H, m), 2.93-3.46 (9H, m), 3.61-3.92 (8H, m), 3.94-4.09 (2H, m), 4.13 (1H, dd,  $J=3.7, 9.3$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 5.64 (1H, d,  $J=3.6$  Hz)。

【0498】

実施例 583''-N-(2-ヒドロキシエチル) アルベカシン

【化189】

製造工程 58-(a)

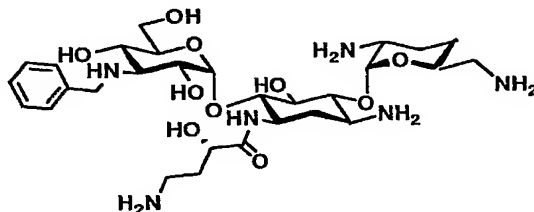
3, 2', 6'-トリ-N-tert-ブトキシカルボニル-4'''-N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-アルベカシン 61 mg を、DMF 0.6 mL および水 0.02 mL に溶解し、炭酸カリウム 14 mg および 2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン 42 mg を加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加えて濾過し、得た残渣を分取-TLCを用いて精製した。このようにして得た化合物を製造工程 1-(j)の方法に従って処理し、標題の化合物：3''-N-(2-ヒドロキシエチル) アルベカシンを得た。

FABMS: m/z 597 [M+H]<sup>+</sup>。

【0499】

実施例 593''-N-ベンジルアルベカシン

【化190】

製造工程 59-(a)

製造工程 1-(j)の方法に従い、製造工程 28-(a)で得た化合物 85 mg を用いて、標題の化合物：3''-N-ベンジルアルベカシン (56 mg) を得た。

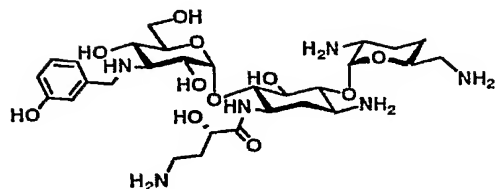
TSPMS: m/z 643 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O+DCI) δ: 1.58-1.72 (1H, m), 1.86-2.15 (5H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J=7.3, 13.4 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.30 (1H, d, J=7.3, 13.4 Hz), 3.51 (1H, dd, J=7.3, 13.4 Hz), 3.82 (1H, dd, J=4.2, 12.5 Hz), 3.87 (1H, dd, J=2.2, 11.7 Hz), 3.93 (1H, t, J=10.0 Hz), 3.94 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.97-4.08 (3H, m), 4.15 (1H, ddd, J=4.6, 10.7, 12.2 Hz), 4.19-4.26 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J=3.8, 9.4 Hz), 4.47 (2H, q<sub>ab</sub>, J=12.9, 16.9 Hz), 5.22 (1H, d, J=3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.54 (5H, s)。

【0500】

実施例 603''-N-(3-ヒドロキシベンジル) アルベカシン

## 【化191】

製造工程 60-(a)

ベンズアルデヒドの代わりに *m*-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて製造工程 28-(a)の方法に従って反応を行い、得た化合物を製造工程 1-(j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：3''-N-(3-ヒドロキシベンジル)アルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$ 659  $[M+H]^+$ ;

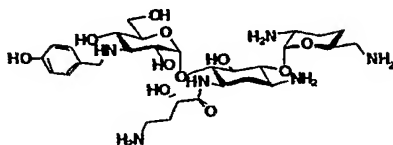
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}:\text{DCI}$ )  $\delta$ : 1.36-1.51 (1H, m), 1.63-2.12 (7H, m), 2.89-3.12 (4H, m), 3.29-3.43 (3H, m), 3.57-4.23 (11H, m), 4.65 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 5.59 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.77-6.89 (3H, m), 7.15-7.21 (1H, m)。

## 【0501】

実施例 61

3''-N-(4-ヒドロキシベンジル)アルベカシン

## 【化192】

製造工程 61-(a)

ベンズアルデヒドの代わりに *p*-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて製造工程 28-(a)の方法に従って反応を行い、得た化合物を製造工程 1-(j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：3''-N-(4-ヒドロキシベンジル)アルベカシンを得た。

FABMS:  $m/z$ 659  $[M+H]^+$ ;

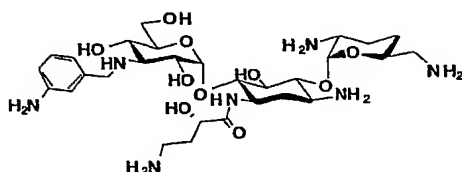
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}:\text{DCI}$ )  $\delta$ : 1.35-1.48 (1H, m), 1.60-2.10 (7H, m), 2.87-3.09 (4H, m), 3.25-3.42 (3H, m), 3.54-4.04 (10H, m), 4.08 (1H, dd,  $J=3.6, 9.5\text{Hz}$ ), 4.14 (2H,  $q_{AB}$ ,  $J=13.2, 16.3\text{Hz}$ ), 4.97 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 5.57 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.74 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

## 【0502】

実施例 62

3''-N-(3-アミノベンジル)アルベカシン

## 【化193】

製造工程 62-(a)

製造工程 28-(a)の方法に従い、ベンズアルデヒドの代わりに *m*-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノベンズアルデヒドを用いて反応を行い、得た化合物を製造工程 1-(

j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：3''-N-(3-アミノベンジル)アルベカシンを得た。

FABMS:m/z658[M+H]<sup>+</sup>;

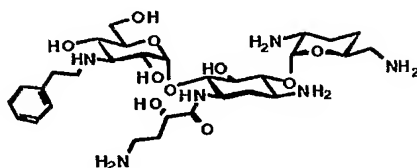
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O+DCI) δ: 1.37-1.50 (1H, m), 1.63-2.11 (7H, m), 2.90-3.12 (4H, m), 3.30-3.43 (3H, m), 3.58-4.05 (10H, m), 4.09-4.14 (1H, m), 4.32 (2H, q<sub>AB</sub>, J=13.4, 15.6 Hz), 5.01 (1H, d, J=3.7Hz), 5.60 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.31-7.48 (4H, m)。

【0503】

#### 実施例 6 3

3''-N-(2-フェニルエチル)アルベカシン

【化194】



#### 製造工程 6 3-(a)

製造工程 2 8-(a)の方法に従い、ベンズアルデヒドの代わりに3-フェニルプロピオンアルデヒドを用いて反応を行い、得た化合物を製造工程 1-(j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：3''-N-(2-フェニルエチル)アルベカシンを得た。

FABMS:m/z657[M+H]<sup>+</sup>;

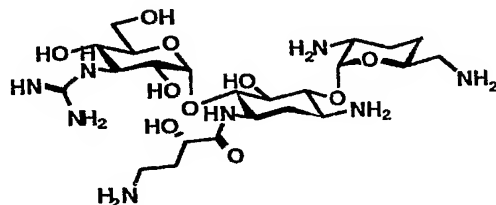
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O+DCI) δ: 1.28-1.41 (1H, m), 1.55-2.02 (7H, m), 2.80-3.03 (6H, m), 3.21-3.34 (5H, m), 3.47-3.97 (10H, m), 4.00 (1H, dd, J=3.7, 9.5 Hz), 4.90 (1H, d, J=3.7 Hz), 5.52 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.05-7.18 (5H, m)。

【0504】

#### 実施例 6 4

3''-N-アミジノアルベカシン

【化195】



#### 製造工程 6 4-(a)

3, 2', 6'-トリ-N-tert-ブトキシカルボニル-4'''-N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-アルベカシン 104 mgを、N, N-ジメチルホルムアミド 1 mLに溶解した。この溶液に、N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-S-メチルイソチオ尿素 40 mgのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.2 mL、トリエチルアミン 0.034 mL、および塩化水銀 38 mgのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.2 mLを順次加え、室温にて3時間攪拌した。この反応液を濾過した後、減圧濃縮して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製した。さらに、得た化合物を製造工程 1-(j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：3''-N-アミジノアルベカシン (43 mg)を得た。

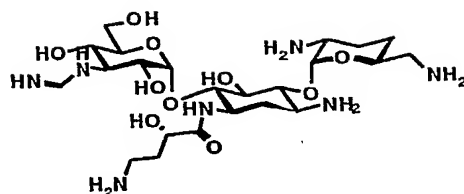
FABMS:m/z595[M+H]<sup>+</sup>。

【0505】

#### 実施例 6 5

3''-N-ホルムイミドイルアルベカシン

## 【化196】

製造工程 65-(a)

3, 2', 6'-トリ-N-t-ブトキシカルボニル-4''-N-p-メトキシベンジルオキシカルボニルアルベカシン 102mgを、メタノール 4 mL に溶解し、エチルホルムイミデート塩酸塩 37mgを加え、室温にて2日間攪拌した。この反応液を濃縮乾固してジエチルエーテルで洗浄して得た固体を、製造工程 1-(j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：3''-N-ホルムイミドイルアルベカシンを得た。

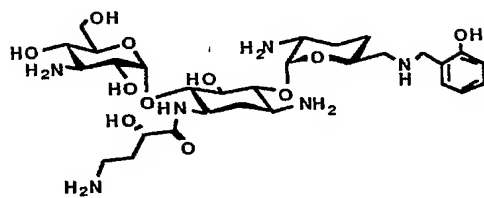
FABMS:  $m/z$  580  $[M+H]^+$ 。

## 【0506】

実施例 66

6'-N-(2-ヒドロキシベンジル)アルベカシン

## 【化197】

製造工程 66-(a)

製造工程 12-(c)で得た化合物 50mgをメタノール 1 mL に溶解し、2-ヒドロキシベンズアルデヒド 9.6mgを加え、2時間室温で攪拌した。さらに、この反応液に水素化ホウ素ナトリウム 16mgを加えて1時間攪拌した。この反応液を濾過し、減圧濃縮して得た残渣を、製造工程 1-(j)の方法に従って脱保護し、標題の化合物：6'-N-(2-ヒドロキシベンジル)アルベカシン (27.4mg)を得た。

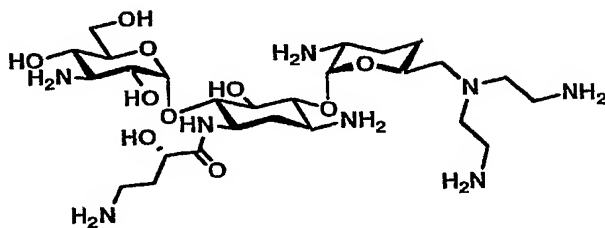
FABMS:  $m/z$  659  $[M+H]^+$ 。

## 【0507】

実施例 67

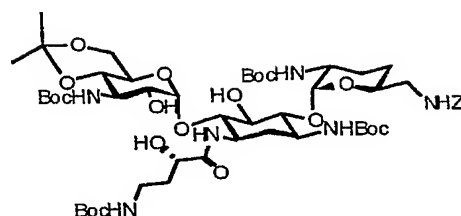
6'-N, N-ビス(2-アミノエチル)アルベカシン

## 【化198】

製造工程 67-(a)

製造工程 12-(b)で得た化合物 620mgを、N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL に溶かした溶液に、触媒量の p-TsOH · H<sub>2</sub>O および 2, 2-ジメトキシプロパン (210mg)を加え、室温で20時間攪拌した。この反応液にトリエチルアミンを加えて減圧濃縮し、得た残渣をイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させ、下記の化合物

640mgを得た。  
【化199】

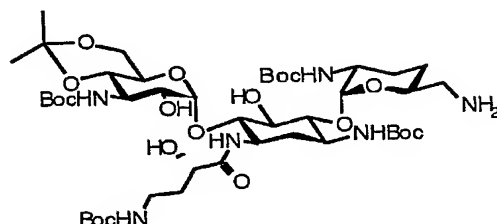


【0508】

製造工程 67-(b)

製造工程 67-(a) で得た化合物 640mg を、ジオキサン 10mL、メタノール 10mL、および水 8mL の溶液に溶解し、水酸化パラジウム 170mg を加えて、水素圧 301bs にて接触水素還元反応を 16 時間行った。この反応液をセライトろ過し、メタノール：水 = 1 : 1 の溶液で洗浄後、ろ液を濃縮乾固して下記の化合物 560mg を得た。

【化200】

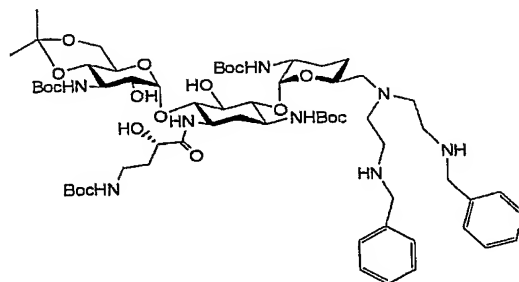


【0509】

製造工程 67-(c)

製造工程 67-(b) で得た化合物 95mg をメタノール 5mL に溶解し、この反応液に、N-ベンジル-N-(t-ブトキシカルボニル) アミノアセトアルデヒド 70mg およびシアン化水素化ホウ素ナトリウム 14mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、製造工程 1-(j) と同様の方法で脱保護し、下記の化合物 27mg を得た。

【化201】



【0510】

製造工程 67-(d)

製造工程 (c) で得た化合物の 21mg を、水 2mL および酢酸 0.3mL に溶解し、さらに、水酸化パラジウム 17mg を加えて、水素雰囲気下 16 時間、接触水素還元反応を行った。この反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮乾固した。得た化合物をさらに製造工程 1-(j) と同様の方法で処理し、標題の化合物：6'-N, N-ビス(2-アミノエチル) アルベカシン (13mg) を得た。

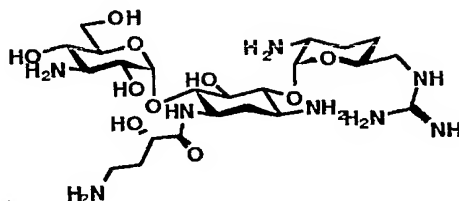
FABMS: m/z 639 [M+H]<sup>+</sup>。

【0511】

## 実施例 68

6'-N-アミノアルペカシン

【化202】

製造工程 68-(a)

製造工程 12-(c) で得た化合物 109 mg を、N, N-ジメチルホルムアミド 1 mL に溶解した。この溶液に、N, N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -S-メチルイソチオ尿素 41 mg の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.2 mL、トリエチルアミン 0.032 mL、および塩化水銀 37 mg の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.1 mL を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。この反応液を濾過し、減圧濃縮して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) で精製した。こうして得た化合物を製造工程 1-(j) の方法に従って脱保護し、標題の化合物: 6'-N-アミノアルペカシン (53 mg) を得た。

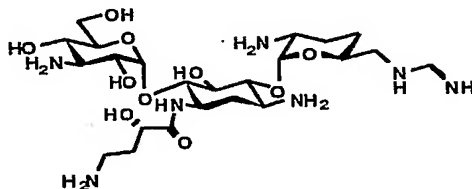
FABMS: m/z 595 [M+H]<sup>+</sup>。

【0512】

## 実施例 69

6'-N-ホルムイミドイルアルペカシン

【化203】

製造工程 69-(a)

製造工程 12-(c) で得た化合物 196 mg を、メタノール 4 mL に溶解し、エチルホルムイミデート塩酸塩 67 mg を加えて、室温で 2 日間攪拌した。この反応液を濃縮乾固し、ジエチルエーテルで洗浄して、固形物を得た。この固形物を、製造工程 1-(j) の方法に従って処理し、標題の化合物: 6'-N-ホルムイミドイルアルペカシンを得た。

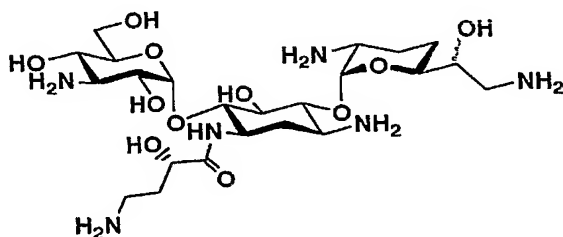
FABMS: m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>。

【0513】

## 実施例 70

6'-アミノメチル-6'-デアミノ-6'-ヒドロキシャルペカシン

【化204】



製造工程 70-(a)

製造工程 30-(d) で得た化合物 82 mg を、メタノール 7 mL、水 3 mL、および酢酸 0.2 mL の溶液に溶解した。この溶液に酸化白金 50 mg を加え、水素圧 401 b s にて接触水素還元反応を 20 時間行った。この反応液をセライトろ過し、メタノール：水 = 1：1 の溶液で洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。さらに、こうして得た化合物を製造工程 1-(j) と同様の方法にて脱保護し、標題の化合物：6'-アミノメチル-6'-デアミノ-6'-ヒドロキシアルベカシン (31 mg) を得た。

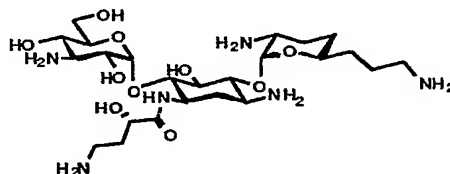
FABMS:  $m/z$  583  $[M+H]^+$ 。

【0514】

実施例 71

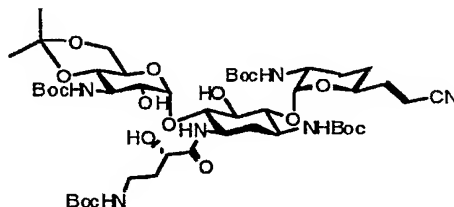
6'-(2-アミノエチル)-6'-デアミノアルベカシン

【化 205】

製造工程 71-(a)

製造工程 30-(c) で得た化合物の 75 mg をクロロホルム 3 mL に溶解し、この溶液に  $Ph_3P=CHCN$  60 mg を加え、40℃ にて 12 時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン：メタノール = 25：1) にて精製し、下記の化合物 54 mg を得た。

【化 206】



【0515】

製造工程 71-(b)

製造工程 71-(a) で得た化合物 54 mg を、メタノール 7 mL、水 3 mL、および酢酸 0.2 mL の溶液に溶解した。この溶液に酸化白金 35 mg を加え、水素圧 401 b s にて接触水素還元反応を 20 時間行った。この反応液をセライトろ過し、メタノール：水 = 6：4 の溶液で洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。こうして得た生成物を、製造工程 1-(i)、(j) と同様の方法で脱保護し、標題の化合物：6'-(2-アミノエチル)-6'-デアミノアルベカシン (19.8 mg) を得た。

FABMS:  $m/z$  581  $[M+H]^+$ 。

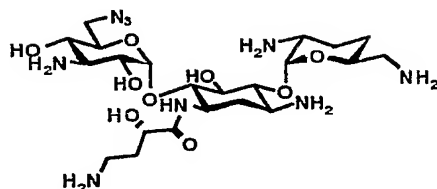
【0516】

実施例 72

6''-アジド-6''-デオキシアルベカシン



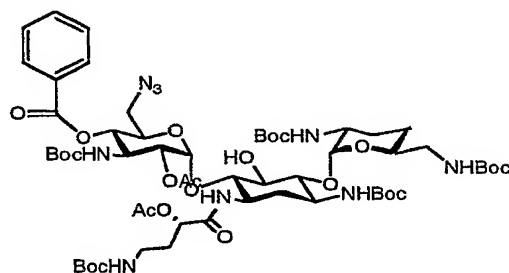
## 【化207】



## 製造工程 72-(a)

製造工程 32-(b) で得た化合物 100 mg を、ジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、アジ化ナトリウム 65 mg を加え、90℃にて22時間攪拌した。この反応液から不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得た残渣に酢酸エチルを加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、酢酸エチル：トルエン=1：1)にて精製し、下記の化合物 32 mg を得た。

## 【化208】



## 【0517】

## 製造工程 72-(b)

製造工程 72-(a) で得た化合物 30 mg を、メタノール 3 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mL を加え、室温で0.5時間攪拌した。この反応液を1 M 塩酸で中和後、減圧濃縮した。こうして得た化合物を、製造工程 1-(j) と同様の方法にて脱保護し、標題の化合物：6''-アジド-6''-デオキシアルベカシン (8 mg) を得た。

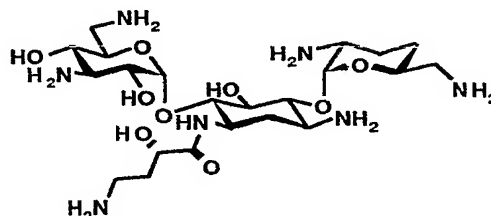
FABMS: m/z 578 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0518】

## 実施例 73

## 6''-アミノ-6''-デオキシアルベカシン

## 【化209】



## 製造工程 73-(a)

実施例 72 で得た化合物 (6''-アジド-6''-デオキシアルベカシン) 25 mg を、水 2 mL およびメタノール 0.3 mL に溶解した。この溶液にパラジウムブラック 10 mg を加え、水素雰囲気下にて3時間、接触水素還元反応を行った。この反応溶液をセライトろ過後、ろ液を濃縮乾固した。こうして得た化合物を製造工程 1-(j) と同様の方法で処理し、標記の化合物：6''-アミノ-6''-デオキシアルベカシン (12.6 mg)

を得た。

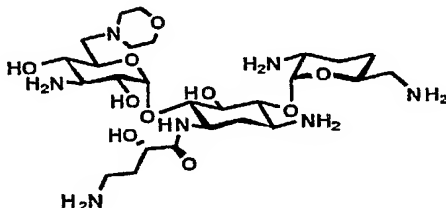
FABMS:  $m/z$  552  $[M+H]^+$ 。

【0519】

#### 実施例 74

6''-デオキシ-6''-(4-メルホリニル)アルベカシン

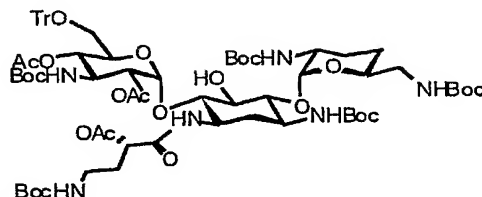
【化210】



#### 製造工程 74-(a)

製造工程 1-(a) で得た化合物 1.0 g をピリジン 20 mL に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 900 mg およびトリチルクロライド 560 mg を加え、この反応液を 70℃ にて 4 時間攪拌した。さらに、この反応液に無水酢酸 0.9 mL を加え、室温で 16 時間攪拌した。この反応液にメタノール 1 mL を加えた後、減圧濃縮した。そして、残渣に酢酸エチルを加え、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン:メタノール=25:1)にて精製し、下記の化合物 1.24 g を得た。

【化211】

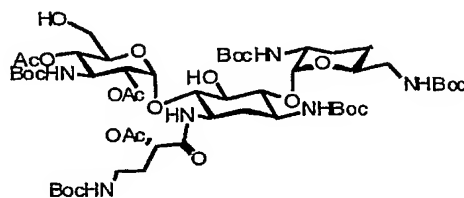


【0520】

#### 製造工程 74-(b)

製造工程 74-(a) で得た化合物 480 mg を、ジエチルエーテル 3 mL に溶解し、ギ酸 3 mL を加え、室温で 20 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン:メタノール=15:1)にて精製し、下記の化合物 200 mg を得た。

【化212】



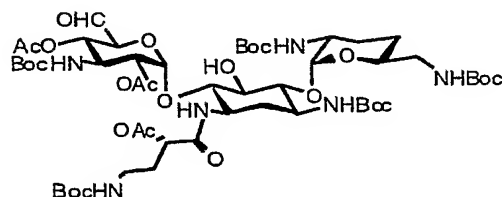
【0521】

#### 製造工程 74-(c)

製造工程 74-(b) で得た化合物 200 mg をベンゼン 8 mL およびジメチルスルホキシド 1 mL に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 180 mg、ピリジン 46 mg、およびトリフルオロ酢酸 21 mg を加え、室温で 16 時間攪拌した。この反応液をろ過し、ろ液

を減圧濃縮した。得た残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン:メタノール=60:1)にて精製し、下記の化合物 200mg を得た。

## 【化 2 1 3】



## 【0522】

製造工程 7 4 - (d)

製造工程 7 4 - (c) で得た化合物 96mg を、メタノール 5 mL に溶解し、モルホリン 230mg およびシアン化水素化ホウ素ナトリウム 18mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。さらに、この反応液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 mL を加え、0.5 時間攪拌した。この反応液を 1 M 塩酸で中和後、減圧濃縮した。こうして得た化合物を製造工程 1 - (j) と同様の方法で脱保護し、標題の化合物: 6''-デオキシ-6''-(4-モルホリニル)アルベカシン (31mg) を得た。

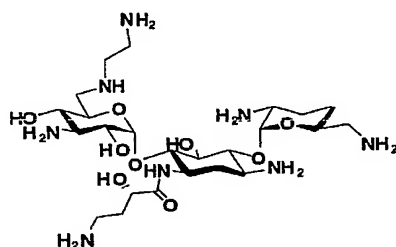
FABMS: m/z 622 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0523】

実施例 7 5

6''-デオキシ-6''-(2-アミノエチル)アミノアルベカシン

## 【化 2 1 4】

製造工程 7 5 - (a)

製造工程 7 4 - (d) と同様の方法で、製造工程 7 4 - (c) の化合物 70mg と N-(tert-ブトキシカルボニル)エチレンジアミンとを反応させ、標題の化合物: 6''-デオキシ-6''-(2-アミノエチル)アミノアルベカシン (26mg) を得た。

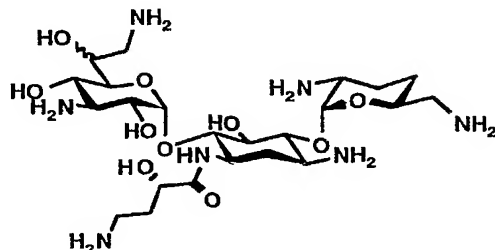
FABMS: m/z 595 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0524】

実施例 7 6

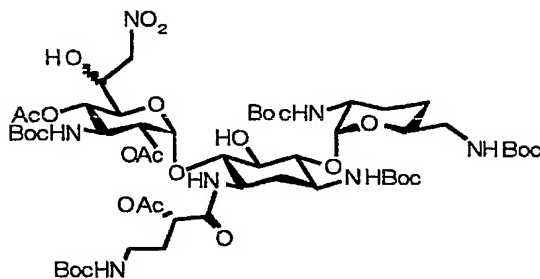
6''-アミノメチルアルベカシン

## 【化 2 1 5】

製造工程 7 6 - (a)

製造工程 74-(c) で得た化合物 108 mg を 5 mL のメタノールに溶かした溶液に、1 M ナトリウムメトキシド・メタノール溶液 0.1 mL を加え、室温にて 30 分攪拌後した。さらに、この反応液にニトロメタン 0.55 mL を加えて、室温にて 4 時間攪拌後した。この反応液を、氷浴下 1 M 塩酸にて中和し、濃縮乾固した。こうして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=15:1)にて精製し、下記の化合物 43 mg を得た。

【化 216】

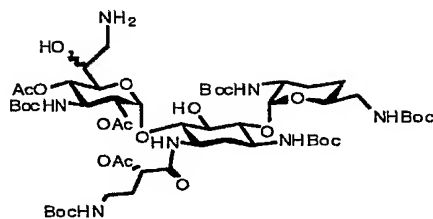


【0525】

製造工程 76-(b)

製造工程 76-(a) で得た化合物 43 mg を、エタノール 2.5 mL および水 2.5 mL に溶解した。この溶液に酢酸 0.05 mL および酸化白金 20 mg を加え、水素雰囲気下、接触水素還元反応を行った。16 時間後、この反応溶液に再度酸化白金 40 mg を加えて、さらに 12 時間、水素雰囲気下にて接触水素還元反応を行った。この反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=60:10:1)にて精製し、下記の化合物 10 mg を得た。

【化 217】



【0526】

製造工程 76-(c)

製造工程 76-(b) で得た化合物の 10 mg に、90%トリフルオロ酢酸水 1 mL を加えて室温で 1 晩攪拌した。この反応液に水 10 mL を加え、水層をジエチルエーテル 5 mL で 3 回洗浄した。さらに、この水層をアンモニア水で pH 7 に中和した後、CM-Sephadex (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 20 mL にて精製し、標題の化合物: 6"-アミノメチルアルベカシン (0.3 g) を得た。

FABMS: m/z 582 [M+H]<sup>+</sup>。

【0527】

試験例 1

抗細菌活性

本発明の新規アミノグリコシド系抗生物質誘導体の代表的な実施例記載化合物(実施例 1、実施例 2、実施例 9、実施例 13、実施例 18、実施例 24、実施例 44、実施例 44、実施例 45、実施例 48、実施例 49、実施例 51、実施例 52、実施例 53、実施例 54、実施例 76)を用いて、MRSA (MRSA-HR, MRSA-LR) に対する最小発育阻止濃度 (MIC,  $\mu$ g/mL) を日本化学療法学会法に準じた寒天平板希釈法により測定した。この結果、実施例記載化合物は、MRSA-HR 株に対して MIC 値 8 以下を示し、MRSA-LR 株

に対して M I C 値 4 以下を示した。一方、特開昭 5 5 - 1 6 4 6 9 6 号公報に記載のアルベカシンについて同様に試験したところ、MRSA-HR株に対して M I C 値 6 4 を示し、MRSA-LR株に対して M I C 値 1 6 を示した。また、上記の実施例記載化合物を用いて、緑膿菌（*P.aeruginosa* PA01）に対する最小発育阻止濃度を測定したところ、M I C 値 4 以下を示した。

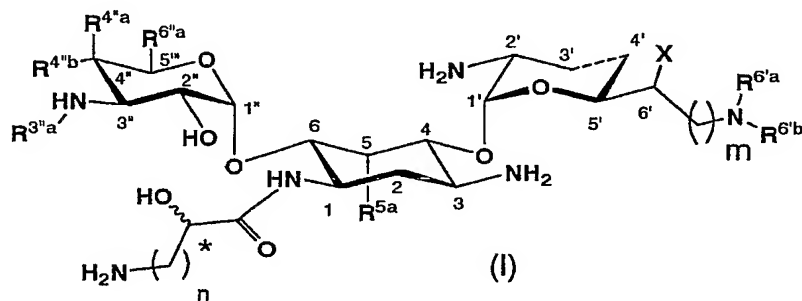
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 肺炎、敗血症等の重症感染症の起因菌、特にMRSAに対して優れた抗菌活性を有する新規アミノグリコシド系抗生物質を提供する。

【解決手段】 一般式（I）等で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

【化1】



およびこれらの化合物を含んでなる抗菌剤、並びにこれらの化合物を有効成分とする医薬組成物を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 1 3 6 4 2

ページ: 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 0 9 1 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名 明治製菓株式会社

特願 2 0 0 4 - 0 1 3 6 4 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 1 7 3 9 1 3 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都品川区上大崎 3 丁目 1 4 番 2 3 号
氏 名	財団法人微生物化学研究会